

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 109

TRAVAIL DES LABORATOIRES

de CHIMIE ORGANIQUE et TOXICOLOGIE de la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE
et de PHARMACODYNAMIE de la SOCIÉTÉ CHIMIQUE des USINES du RHONE

RECHERCHES SUR LA
FIXATION et l'ÉLIMINATION
DE L'ACÉTYLARSAN

(paraOXymétaACETYLAMINOPHENYLARSINATE de DIETHYLAMINE)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie
le 6 Juillet 1925

PAR

Lucien THORAL

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

né à Tain (Drôme), le 15 juillet 1899



VILLEFRANCHE

Imprimerie du « RÉVEIL DU BEAUJOLAIS »
9 et 9 bis, rue Pierre-Morin

1925



Digitized by the Internet Archive
in 2026

RECHERCHES SUR LA
FIXATION ET L'ÉLIMINATION
DE L'ACÉTYLARSAN

(paraOXYmétaACETYLAMINOPHENYLARSINATE de DIETHYLAMINE)

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 109

TRAVAIL DES LABORATOIRES

de CHIMIE ORGANIQUE et TOXICOLOGIE de la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE
et de PHARMACODYNAMIE de la SOCIÉTÉ CHIMIQUE des USINES du RHONE

RECHERCHES SUR LA
FIXATION et l'ÉLIMINATION
DE L'ACÉTYLARSAN

(paraOXYmétaACETYLAMINOPHENYLARSINATE de DIETHYLAMINE)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie
le 6 Juillet 1925



PAR

Lucien THORAL

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

né à Tain (Drôme), le 15 juillet 1899



VILLEFRANCHE

Imprimerie du « RÉVEIL DU BEAUJOLAIS »
9 et 9 bis, rue Pierre-Morin

1925

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.	M. HUGOUNENQ.
Doyen	MM. J. LEPINE.
Assesseur	ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), TEISSIER

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. BARD.
Cliniques chirurgicales		ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.	}	TIXIER.
Clinique ophtalmologique		BÉRARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		COMMANDEUR.
Clinique neurologique et psychiatrique		ROLLET.
Clinique des maladies des enfants		NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes		LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.		MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.		VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.		LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		ROCHET.
Chimie biologique et médicale		NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie		CLUZET.
Matière médicale et Botanique		HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		MOREL.
Anatomie		BRETIN.
Histologie		GUIART.
Physiologie		LATARJET.
Pathologie interne		POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.		DOYON.
Anatomie pathologique		COLLET.
Chirurgie opératoire		X.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.		PAVIOT.
Médecine légale		PATEL.
Hygiène		ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.		ETIENNE MARTIN
Pharmacologie		COURMONT (P.)
		PIC.
		X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de	Pathologie externe.	VALLAS.
—	Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
—	Chimie minérale	BARRAL.
—	Urologie	GAYET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Orthopédie.	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.	CHATIN.
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	COTTE	ROUBIER	DUNET.
THEVENOT (Léon)	DUROUX	FAVRE	CHALIER (André).
GARIN.	TRILLAT	BONNET	CHALIER (Joseph).
SAVY.	SARVONAT	RHENTER.	NOEL.
PROMENT.	FLORENCE (G.)	LEULIER.	CORDIER (Pierre).
THEVENOT Lucien.	ROCHAIX	MAZEL.	
PIERY.	CORDIER (V.)	SANTY.	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MOREL, président; SARVONAT, assesseur;

MM. FLORENCE (G) et LEULIER, agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE

A TOUS LES MIENS

Bien faible témoignage de ma profonde
affection et de ma grande reconnaissance.

A MES MAITRES

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR MOREL

PRÔFESSEUR DE CHIMIE ORGANIQUE ET TOXICOLOGIE

A MES JUGES

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SARVONAT

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. FLORENCE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEULIER

A MES AMIS

AVANT-PROPOS

Le présent travail, sur la destinée d'un médicament organique à arsenic pentavalent dans l'organisme, nous fut inspiré par M. le Professeur agrégé Sarvonat. Nous fûmes de suite séduit par l'intérêt que présentaient ces recherches et c'est la raison que nous invoquerons comme excuse à la témérité que nous avons eue d'aborder l'étude de ces problèmes complexes.

Notre Maître, M. le Professeur Morel, s'étant occupé en 1912 avec MM. les Professeurs Mouriquand et Policard du tropisme du salvarsan, composé organique à arsenic trivalent, a eu la bonté d'accepter de nous guider dans l'étude présente qui venait s'ajouter à ses recherches. Dès que nous lui en avons manifesté l'intention, il a bien voulu approuver nos projets, mettre ensuite à notre disposition les ressources de son laboratoire, nous guider dans le choix et la mise en œuvre des méthodes délicates de l'analyse toxicologique et s'intéresser à nos recherches. Nous le prions, ici, de bien vouloir recevoir l'hommage très respectueux de nos sentiments de gratitude pour les marques de sympathie qu'il nous a témoignées et pour le grand honneur qu'il nous a fait en voulant bien accepter la présidence de notre jury de thèse.

M. le Professeur agrégé Sarvonat a bien voulu nous guider pour la partie expérimentale de ce travail. Il a procédé aux interventions sur l'animal avec sa dextérité coutumière et nous a prodigué ses conseils éclairés sur les questions physiologiques. Il a bien voulu nous communiquer une foule de renseignements et de notes bibliographiques, du plus haut intérêt, facilitant beaucoup nos recherches. Nous avons eu souvent recours à ses conseils et n'avons jamais lassé sa patience, ni son amabilité. Nous le prions de recevoir, ici, l'expression de notre profonde reconnaissance.

M. Thévenon, Docteur en pharmacie, son collaborateur, nous a aidé souvent de précieux conseils et s'est intéressé à nos recherches. Qu'il trouve, ici, l'assurance de notre vive gratitude.

Nous remercions enfin la Direction de la Société Chimique des Usines du Rhône qui, fort obligeamment, a mis à notre disposition son laboratoire de pharmacodynamie et le produit que nous avons étudié.

INTRODUCTION

Il semble que l'on ait employé l'arsenic dans le traitement de la syphilis depuis la Renaissance (traitement des ulcères syphilitiques par Lanfranchi de Milan, par Guy de Chauliac, Ambroise Paré, Van Swieten....). Il s'agissait là d'emploi de préparations minérales d'arsenic.

On sait que c'est à Armand Gautier qu'est dûe l'extension en thérapeutique de l'emploi des composés arsenicaux organiques. En 1900, Gautier signalait les résultats obtenus avec les cacodylates et l'arrhénal dans les syphilis secondaires ou tertiaires. C'est à titre d'adjuvant du traitement mercuriel, que l'on employait ces arsenicaux organiques, les considérant comme susceptibles de remplacer l'action spécifique du mercure.

Ce n'est qu'après la découverte, en 1903, par Schaudinn, du *Treponema pallidum*, que l'on envisagea la possibilité d'une action parasiticide de l'arsenic. L'hypothèse de certaines analogies entre le tréponème et les trypanosomes, entre la syphilis et la dourine, firent étudier de plus près l'utilisation, dans la syphilis, des préparations arsenicales qui avaient donné de bons résultats dans les trypanosomiasés et sur la dourine. C'est pourquoi, l'arsénothérapie de la syphilis a bénéficié de la chimiothérapie des trypanosomiasés.

Les explorateurs africains avaient utilisé les liqueurs arsenicales dans le traitement du nagana et de diverses trypanosomiasés. Laveran essaya l'acide arsénieux sur les petits animaux de laboratoire ; mais il eut des insuccès à cause de la trop grande toxicité et de l'action thérapeutique trop courte. En même temps que l'on faisait des essais sur les trypanosomiasés, avec le trypanrot de Ehrlich et Shiga, le trypanblau de Nicolle et Mesnil, on essayait aussi l'atoxyl.

Ce corps était un sel de soude du produit découvert, en 1863, par Béchamp, à Montpellier ; il croyait-avoir obtenu l'arsanilide, mais Ehrlich et Bertheim démontrèrent que c'était l'acide para-amino-phényl-arsinique ou acide arsenilique. Thomas et Breinls, les premiers, en 1905, l'expérimentèrent sur les trypanosomiasés et la syphilis. Puis d'autres, comme Uhlenhuth, Mesnil et Nicolle, sur diverses infections parasitaires. Les résultats de l'emploi de l'atoxyl, dans le traitement de la syphilis, furent assez nets, pour qu'en 1907, Salmon le présentât comme un spécifique. Mais en même temps, on constata des troubles visuels allant jusqu'à la cécité absolue.

Gautier, à ce moment, avait démontré la possibilité de modifier par des substitutions, la toxicité des produits organiques arsenicaux. Mouneyrat, en France, Ehrlich, en Allemagne, employant les méthodes systématiques de la pharmacodynamie synthétique, fabriquent et expérimentent un grand nombre d'arsenicaux. En 1909, Mouneyrat par son hectine, qui est un dérivé benzosulfoné de l'atoxyl, seul ou à l'état de sel de mercure (hectagyre), introduisit un produit moins toxique que l'atoxyl tout en étant aussi actif sur la syphilis. En même temps, Ehrlich et les

chimistes des usines Lucius Meister et Bruning à Höchst préparaient un grand nombre de produits dérivés de l'acide para-amino phenylarsinique (matières colorantes azoïques, dérivé acétylé ou arsacétine, arsénophénylglycine, acide dioxyaminophénylarsinique, puis dioxydiamidoarsénobenzène ou 606 ou salvarsan, puis dérivé sulfoxylé de ce dernier ou novarsénobenzène, néo 606, néosalvarsan).

Les formules des produits qui ont servi à ces étapes sont les suivantes :

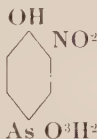
L'acide aminophénylarsinique :



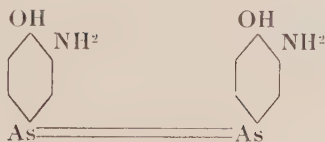
L'arsacétine :



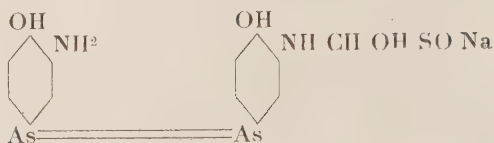
L'acide paraoxymétanitrophénylarsinique :



Le salvarsan :



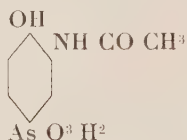
Le néosalvarsan :



L'acide oxyaminophénylarsinique ou 189 :



L'acide oxyacétylaminophénylarsinique ou 190 :



Avant 1914, bien qu'on eut étudié des corps où l'arsenic est pentavalent comme dans les acides phénylarsiniques, les succès obtenus avec les corps arsénicaux où l'arsenic est trivalent détournèrent un peu l'attention des acides arsiniques et de leurs dérivés. C'est ainsi, qu'à l'arsénobenzène sont venus s'ajouter : le dioxydiamidoarsénobenzène-tibibromoargentique ou luargol de Danysz, le tétraoxydiphosphaminodiarsénobenzène ou galyl de Mouneyrat et le sel de sodium de l'éther sulfureux acide du monométhyl-aminoarsénophénol; ou sulfarsénol, de Lehnoff-Wyld.

Mais, depuis 1920, de nouvelles études ont été entre-

prises. Simultanément et indépendamment, dans le cours de l'année 1922, aux Etats-Unis : Shamberg, Say Frank, Georges W. Raiziss, John, A. Kolmer et en France : Fourneau, Levaditi, Navarro-Martin ont repris l'étude des acides arséniques à arsenic pentavalent, qu'Ehrlich avait abandonnée concluant à la supériorité des arsénobenzènes où l'arsenic est trivalent. Fourneau s'est rallié à l'acide acétyloxyaminophénylarsinique et en a confié l'étude expérimentale à Levaditi et Navarro-Martin, les essais cliniques à Guéniot et Fournier.

En effet, dans sa conférence, sur l'état actuel de la chimiothérapie, faite à la Faculté de Pharmacie de Paris, devant la Société Chimique de France, le 11 décembre 1924, Fourneau, ce maître incontesté de la chimiothérapie française, chef de service à l'Institut Pasteur, s'exprime ainsi :

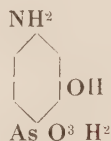
« La comparaison entre les dérivés arsenicaux pentavalents et trivalents telle qu'elle a été faite par Ehrlich portait sur des cas vraiment trop peu nombreux pour permettre de rejeter définitivement les acides arséniques qui sont d'un emploi tellement commode.

Nous avons préparé et essayé une centaine de substances, dont plusieurs n'étaient pas encore connues, et nous avons pu constater que, non seulement beaucoup d'entre elles étaient dépourvues de toute action nerveuse, mais, qu'en les injectant à des souris naganées, on pouvait atteindre un coefficient chimiothérapeutique tout aussi élevé qu'avec bien des dérivés arsénoïques.

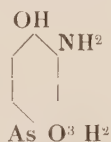
Le point qui mérite tout particulièrement d'attirer l'attention est le suivant : l'acétylation de la fonction aminée a pour effet une diminution de l'action toxique mais aussi

de l'action curative, sauf quand cette fonction aminée est en position para, car, dans ce dernier cas, l'indice chimiothérapeutique est plutôt augmenté par l'acétylation.

Les chiffres représentant le coefficient chimiothérapeutique pour la souris (rapport entre la dose tolérée et la dose curative) sont particulièrement élevés pour : l'acide paraaminoorthoxyphénylarsinique

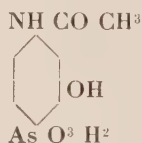


l'acide métaaminoparaoxyphénylarsinique ou 189

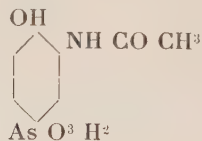


et leurs composés acétylés :

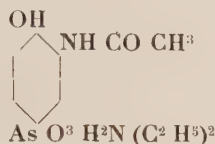
l'acide acétylparaaminoorthoxyphénylarsinique



et l'acide acétylmétaaminoparaoxyphénylarsinique, ou 190. »



C'est de ce dernier, ou 190, beaucoup plus stable que le 189, que les chimistes des Usines du Rhône sont partis ayant recours pour avoir un corps soluble à un sel d'une base organique ; la diéthylamine. Ils ont préparé le paraoxymétaacétylaminophénylarsinate de diéthylamine ou « acétylarsan ».



Ce dérivé donne en effet des solutions aqueuses à plus de 25 %, neutres, très stables, incolores, pouvant être stérilisées ; la solution habituelle est à 23,6 %, renfermant 0 gr. 05 d'arsenic par centimètre cube.

MM. Bouche (1922), et Mahoux (1923) ont fait l'étude clinique de l'acétylarsan. Ils signalent d'abord l'avantage considérable de ce corps sur les arsénobenzènes, résidant dans son mode d'administration. En effet, en raison de l'indolence complète de la piqûre et de ses suites et de l'absence de réactions locales, l'acétylarsan peut être injecté indifféremment par toutes les voies habituelles : veineuse, sous-cutanée ou intramusculaire. L'injection se fait à la dose de 0 gr. 96 à 1 gr. 15 hebdomadaire, ou de 0 gr. 47 à 0 gr. 70 bi-hebdomadaire.

Les observations faites par M. Mahoux à la clinique du Professeur Audry, à Toulouse, le font s'exprimer ainsi :

« L'action thérapeutique sur le chancre, les accidents dits secondaires, les manifestations tardives, les accidents

nerveux égale sensiblement l'action exercée par les bonnes doses de 914.

Les parergies sont aussi nombreuses que celles que l'on observe après les arsénobenzènes et n'en diffèrent pas. Toutefois les crises nitroïdes, les phénomènes congestifs n'ont jamais été observés, ce qui permet de supposer que ces accidents sont dûs aux éléments contenus dans les chaînes latérales tandis que les autres sont purement arsénicaux.

Même tolérance des reins, même susceptibilité du foie que si l'on emploie les arsenobenzènes. Nous n'avons jamais observé d'accidents graves et on peut admettre que l'administration sous-cutanée est aussi un gage de sécurité.

L'acétylarsan a la propriété précieuse de ne déterminer aucune poussée inflammatoire sur l'état du liquide céphalo-rachidien. En tout cas nous n'avons pas rencontré de neurorécidive.

Il peut réactiver la réaction de Bordet-Wassermann.

Comparé au sulfarsénol, l'acétylarsan est plus actif et d'un emploi un peu plus facile, du moins chez l'adulte. Il est mieux toléré localement que l'aminoarsénophénol (eparséno) et du moins aussi actif. Il est supérieur aux préparations bismuthées ».

Et il conclut ainsi :

« Si une expérience plus étendue n'apporte pas des résultats nouveaux, on pourra considérer l'acétylarsan comme un excellent médicament d'attaque de la syphilis, le meilleur peut-être si l'on a affaire à des sujets atteints dans leur système nerveux, le plus facile à administrer probablement.

Mais, pas plus qu'un autre médicament, une cure d'acé-

tylarsan ne peut constituer un traitement complet de la syphilis. Comme les arsénobenzènes, on s'en sert pour effacer les manifestations cliniques ou sérologiques ; mais il reste à satisfaire aux nécessités de la cure d'entretien que les sels de bismuth en injection, les préparations mercurielles données par la voie digestive ou transcutanée et l'iode de potassium continueront à assurer suivant les indications du temps et de l'évolution. »

Depuis 1922, les études en cours de MM. René Martin, Hamon, Griollet, dans les divers services hospitaliers de la ville de Lyon, n'ont fait que confirmer ces résultats en précisant les indications et les modes d'emploi du médicament.

M. le Professeur agrégé Sarvonat a essayé la tolérance de l'acétylarsan sur l'animal. Employant successivement les trois voies sous-cutanée, intra-musculaire et intra-veineuse, soit avec l'acide oxyaminophénylarsique, soit avec son sel de soude, soit en dernier lieu avec l'acétylarsan, il a obtenu des résultats sensiblement identiques pour ces trois corps et démontrant une parfaite tolérance.

Nous avons dans ce travail tenté de saisir la destinée de l'acétylarsan dans l'organisme et les lois qui régissent la fixation et l'élimination de ce corps.

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUES

De parti pris nous nous sommes occupé uniquement de la localisation et de l'élimination de l'arsenic sans envisager la recherche des produits carbonés de la molécule de l'acétylarsan. C'est ainsi que nous avons négligé de rechercher le noyau aromatique comme l'on fait Abelin, Ehrlich et Bertheim, Kolls et Youmans, J. Vial à Lyon.

I. — PROCÉDÉ DE DESTRUCTION DES MATIÈRES ORGANIQUES

Dès le début de nos recherches, notre Maître, M. le Professeur Morel, avait attiré notre attention sur une nouvelle méthode de Kohn-Abrest (Chimie toxicologique de Ogier et Kohn-Abrest T. I. p. 528) pour le dosage de l'arsenic dans les molécules organiques :

« La prise d'essai du produit, de 0 gr. 15 à 0 gr. 20 est mélangée dans un creuset de porcelaine de 40 cc à environ 2 dg de magnésie calcinée. On ajoute, en délayant, 6 cc de nitrate de magnésie à 20 %. Le creuset ouvert est placé à l'étuve vers $+110^{\circ}$ jusqu'à dessiccation (1 heure environ), sans dépasser la dessiccation pour éviter les pertes ; recouvrir d'un couvercle plat à rebord et assez large et introduire dans un moufle ; porter au rouge franc, il suffit de quelques minutes pour que la matière organique soit brûlée, le nitrate de magnésie décomposé et l'arsenic amené à l'état de pyroarséniate de magnésie. Dissoudre dans HCl et continuer. »

La méthode paraissait simple et rapide, mais elle était adaptée à la recherche de l'arsenic dans des composés définis de l'arsenic isolés plutôt que mélangés à des poids considérables d'organes, urines et matières fécales. Or, d'après nos calculs, nous avons vu que pour avoir des quantités d'arsenic facilement dosables, nous devons faire des prises d'essai de 5, 10 et même 20 grammes de substance animale.

M. le Professeur Morel nous conseilla alors, d'allier à cette méthode un procédé de liquéfaction et de destruction des matières organiques que, notre maître, M. le Professeur agrégé Leulier, avait étudié et perfectionné récemment.

Ce procédé est basé sur l'effet combiné de l'acide nitrique et du perhydrol (eau oxygénée à 100 volumes) substitué par M. le Professeur agrégé Leulier à l'emploi de l'acide sulfurique et de l'eau oxygénée ordinaire. Il a servi à MM. Leulier et Fouillouze pour la minéralisation, au cours du dosage de l'arsenic et du soufre dans le no-

varsenobenzol et le stovarsol. (Bulletin des sciences pharmacologiques, mars 1925, p. 129).

D'autre part, nous devons à la vérité de dire, que l'eau oxygénée à 100 volumes ou perhydrol a été employée pour la destruction des matières organiques, au point de vue toxicologique, par le docteur Georges Magnin, directeur de l'Institut de Chimie du département National d'Hygiène de Buenos-Ayres, qui a publié avant nous dans le journal de pharmacie et de chimie du 1^{er} avril 1925 (p. 333) les résultats avantageux de l'emploi du perhydrol ajouté volume à volume aux viscères pour leur destruction : publication dont nous n'avons pas eu connaissance avant notre travail (1^{er} mars 1925), mais que nous croyons devoir signaler néanmoins, pour éviter toute réclamation de priorité.

Voici basée sur les faits que nous venons d'énoncer la technique que nous avons employée :

*Procédé de destruction des matières organiques par
liquéfaction par acide azotique et perhydrol et
destruction ignée en présence de nitrate de ma-
gnésie et magnésie :*

a) La prise d'essai de 5 gr. d'organes est mise dans un erlenmeyer avec 5 cc. d'acide nitrique ; on y fait tomber, goutte à goutte et en agitant, 5 cc. de perhydrol (eau oxygénée à 100 volumes). On laisse en contact pendant 24 ou 48 heures.

b) Au bout de ce temps, la substance organique est à peu près complètement liquéfiée. On porte à l'ébullition,

sur une plaque d'amiante pour éviter les projections, et on concentre jusqu'à réduction à 4 ou 5 cc. que l'on place dans un creuset de 40 cc. avec 10 cc. d'eau de lavage. Le creuset est porté à l'étuve à 110° et laissé jusqu'à dessiccation (2 heures environ).

c) On ajoute au résidu, en délayant très soigneusement, 10 cc. de solution de nitrate de magnésie à 20 % et 1 gr. de magnésie. On brise dans le creuset l'extrémité de la tige de verre effilée qui a servi au délayage et on replace à l'étuve jusqu'à dessiccation (2 heures environ); sans dépasser la dessiccation pour éviter les pertes.

d) On munit le creuset d'un couvercle plat à large rebord et on le porte au four à moufle au rouge franc. On attend que la substance soit devenue parfaitement blanche et que le dégagement de vapeurs rutilantes ait cessé (10 à 15 minutes) On obtient l'arsenic à l'état de pyroarséniate de magnésie.

Il n'y a plus alors qu'à dissoudre le résidu dans l'acide chlorhydrique ou sulfurique suivant la technique de dosage utilisée.

Nous avons employé cette méthode de destruction pour une centaine de recherches d'arsenic dans des organes divers et avons été constamment satisfait du résultat obtenu.

Nous avons au préalable jugé le rendement de cette méthode par les essais suivants.

L'arsenic dosé successivement dans les différents cas (1, 2, 3...) après addition chaque fois de 10 cc de solution de nitrate de magnésie et de 1 gr. de magnésie et calcination donnait :

1	{	Acide nitrique	5 cc	}	As=0 mmg 0001
	{	Perhydrol	5 cc	}	
2	{	Acide nitrique	5 cc	}	As=0 mmg 0005
	{	Perhydrol	5 cc	}	
	{	foie normal	5 gr.	}	
3	{	Acide nitrique	5 cc	}	As=0 mmg 099
	{	Perhydrol	5 cc	}	
	{	As (en As ² O ³).....	0 mmg 1)	}	
4	{	Acide nitrique	5 cc	}	As=0 mmg 097
	{	Perhydrol	5 cc	}	
	{	foie normal	5 gr.	}	
	{	As (en As ² O ³).....	0 mmg 1)	}	
5	{	Acide nitrique	5 cc	}	As= 0 mmg 1
	{	Perhydrol	5 cc	}	
	{	As (en acétylarsan).	0 mmg 1)	}	
6	{	Acide nitrique	5 cc	}	As= 0 mmg 1
	{	Perhydrol	5 cc	}	
	{	foie normal	5 gr.	}	
	{	As (en acétylarsan)	0 mmg 1)	}	

L'essai n° 1 nous assurait de la pureté à peu près absolue de nos réactifs, aussi bien de ceux employés pour la destruction de matières organiques que de ceux employés dans le dosage.

L'essai n° 2 nous montrait la présence d'une très faible quantité d'arsenic normal dans le foie utilisé.

Les essais n°s 3 et 4 nous donnaient un rendement de 98 % avec l'acide arsénieux et n° 5 et n° 6 de 100 % avec l'acétylarsan c'est-à-dire un rendement moyen de 98 à 100 % pour l'arsenic en présence de matières organiques.

II. — MÉTHODE DE DOSAGE DE L'ARSENIC

Nous avons employé pour nos recherches l'ancienne méthode communément connue sous le nom de « méthode de Gutzeit ». Cette appellation ne semble pas très justifiée, car le mérite paraît en revenir à Mayençon et Bergeret, qui en 1874 en suggérèrent le principe suivant :

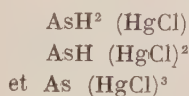
a) Production d'hydrogène arsénié, comme dans l'appareil de Marsh ;

b) Obtention, par l'action de cet hydrogène arsénié sur du papier imprégné de chlorure mercurique, d'une coloration jaune, orangée ou brune, suivant les quantités croissantes d'arsenic.

L'idée fut reprise, en 1889, par Fluckiger et perfectionnée ensuite ces dernières années par Lockemann, Kirby, Bird, Sanger et Black, et enfin en France par Cribier, puis par le Professeur Delépine et Léonardon.

La méthode a été adoptée officiellement par la pharmacopée anglaise et la pharmacopée américaine. Cette dernière emploie le bromure mercurique réputé plus sensible. Cribier dit ne pas avoir constaté de différence appréciable entre le bromure et le chlorure mercurique, après plusieurs essais.

D'après Partheil et Amort, il se formerait, dans cette action du bichlorure de mercure sur l'hydrogène arsénié, les composés suivants :



la question a été très discutée, certains attribuent à cette formation de composés différents les couleurs successives prises par la bande, d'autres (Cribier) prétendent que : « un composé unique se formerait, dont l'accumulation croissante à la surface donnerait à la tache une coloration de plus en plus foncée ».

Beaucoup d'appareils pour la production d'hydrogène arsénié ont été imaginés, de nombreux modes de fixation du papier du chlorure mercurique essayés. Les premiers expérimentateurs coiffaient simplement l'orifice du flacon avec la feuille de papier ; cette méthode était plutôt qualitative et n'avait même une véritable valeur que si elle était négative, lorsque le papier restait blanc, car comme nous le verrons la tache n'était pas spécifique de l'arsenic : l'hydrogène sulfuré tachait aussi le papier, inconvénient auquel il a été remédié par la suite. Sanger et Black cherchèrent depuis à rendre quantitatif ce procédé et y arrivèrent en employant des bandes de papier à la surface desquelles agissait l'hydrogène arsénié et en les comparant à des bandes étalons.

Il y avait encore de sérieux inconvénients à la méthode. Tout d'abord le fait que l'on avait des bandes qui n'étaient pas comparables suivant que l'on dosait des arsénates ou des arsenites ; l'hydrogène arsénié se dégageant plus lentement des arsénates que des arsenites donnait avec les arsenites une bande courte et très foncée tandis qu'avec les arsénites la bande était pâle et bien plus allongée, par suite de la rapidité du dégagement. La pharmacopée américaine indiquait pour parer à cela un traitement préalable par l'anhydride sulfureux, transformant l'acide arsénique en acide arsénieux. Cette manipulation était longue, pour être effective, et peu pratique.

Cribier, en 1921, a résolu élégamment cette transformation et en même temps la question de la formation de l'hydrogène sulfuré, que nous indiquions. Il remplaça par une seule opération le traitement par l'anhydride sulfureux et le traitement par l'acétate de plomb, employé pour les composés sulfureux.

« Nous avons pensé, dit-il, qu'il serait peut-être plus facile, pour atteindre notre but, de transformer plutôt les arsénites en arséniates. L'oxydant qui nous a permis d'obtenir d'une façon réellement pratique cette transformation est le permanganate de potassium, à froid et instantanément, en milieu acide ou alcalin, il transforme l'acide arsénieux en acide arsénique ; et en même temps, ce qui n'était pas moins intéressant à notre point de vue, son action s'exerce sur tous les composés d'oxydation inférieurs du soufre et du phosphore qu'il transforme en sulfates et en phosphates, non réductibles à froid par l'hydrogène naissant : nous avons ainsi le moyen le plus simple d'atteindre du même coup les deux résultats que nous nous proposons ».

Restait un dernier gros inconvénient : la coloration des taches obtenues était excessivement instable, la lumière, la chaleur, l'humidité effaçaient complètement la tache assez rapidement. D'où impossibilité de conserver les bandes et surtout impossibilité de conserver une échelle de bandes étalons pour la comparaison.

Les auteurs anglais et américains avaient essayé et indiqué plusieurs réactifs pour obtenir une coloration fixe : Bird avec l'acide chlorhydrique obtenait une couleur rouge, avec l'ammoniaque une couleur noire. Sanger obtenait une teinte pourpre brillante avec le chlorure d'or.

Mais dans ces différents essais la coloration à peu près seule était changée, la stabilité n'était guère augmentée. Cribier a donné aussi la solution de cette question : Par immersion des bandes dans une solution faible (2 %) d'iodure de potassium, agissant à la façon d'un virofixateur utilisé en photographie, la teinte jaune est devenue rapidement d'un brun foncé plus ou moins rougeâtre. Cette coloration étant d'une stabilité remarquable (Léonardon constate, qu'après deux ans, il n'y a qu'une légère atténuation des bandes de 0 mgr. 001 et 0 mgr. 002).

Sur la surface de la bande, où il subsistait du chlorure mercurique, il y a eu formation d'iodure mercurique rouge, la teinte rouge disparaissant peu à peu par formation d'iodomercurate incolore et soluble.

Cribier a essayé d'identifier le composé brun formé et, sans être en mesure de fixer une formule précise, il pense pouvoir indiquer les résultats suivants :

« La réaction de l'iodure de potassium sur le ou les composés jaunes primitifs aboutit à la mise en liberté de mercure métallique, parfaitement visible à la loupe, en très fins globules brillants au milieu d'une poudre brun foncé et identifiable par son effet sur un objet en or. Son existence peut s'expliquer par l'action de l'iodure de potassium sur le groupe HgCl du ou des composés primitifs avec formation de mercure d'une part et de biiodure d'autre part, soluble dans l'excès d'iodure à l'état d'iodomercurate.

L'action de l'iodure sur l'arsenic du composé est moins nette : Si l'on traite le mélange de mercure métallique et du corps brun par une lessive de soude diluée, on obtient d'une part une solution incolore et d'autre part des globules de mercure recouverts d'une fine poussière grise.

La solution sodique renferme de l'iode et de l'arsenic en proportion variables. Elle ne renferme pas de mercure.

Le résidu, non soluble dans la soude, est entièrement soluble dans l'acide azotique avec dégagement de vapeurs nitreuses : La solution azotique renferme des proportions variables d'arsenic et de mercure ».

En 1924, Léonardon chez le Professeur Delépine, dosant l'arsenic dans les eaux minérales, a utilisé la même technique remplaçant seulement l'appareil à hydrogène arsénié de Cribier par un appareil tout en verre.

Nous servant d'un appareil analogue, nous avons utilisé cette méthode, après nous être rendu compte de sa fidélité par plusieurs essais avec des solutions titrées : nous avons été pleinement satisfait de la régularité des résultats.

Cette méthode, bien que n'ayant pas l'avantage de celle de Marsh, d'isoler l'arsenic en nature sous une forme parfaitement définie, est néanmoins une méthode très sûre ; si, après élimination des causes d'erreur dues au soufre et au phosphore par une simple oxydation, on a une tache jaune, on peut affirmer la présence de l'arsenic, d'ailleurs confirmée par le virage à l'iodure de potassium qui donne une coloration absolument spécifique.

Elle est en outre très pratique :

par sa sensibilité très grande allant de 0 mmgr. 1 à 0 mmgr. 0001,

par la stabilité des taches, qui permet de conserver des bandes témoins, comme les anneaux dans la méthode de Marsh,

et enfin par sa simplicité.

I. — APPAREILS ET RÉACTIFS

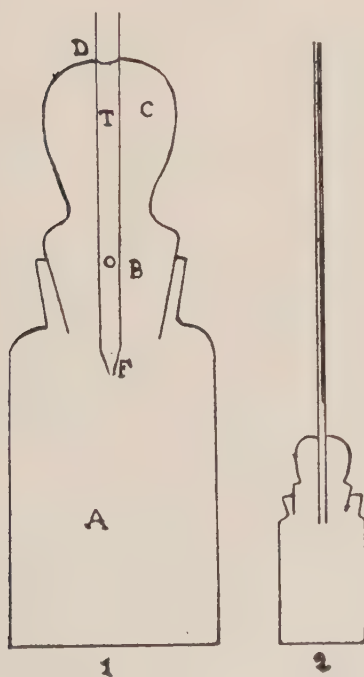
a) *Préparation du papier sensibilisé.* — Comme le signalent Sanger et Black et Cribier, nous avons reconnu la supériorité du papier à dessin Whatman sur le papier filtre. Nous avons employé pour nos expériences du papier « Whatman Impérial, grain fin », de format 13-18.

Pour préparer le papier, dissoudre à une douce chaleur 10 gr. de sublimé dans 200 cc. d'eau distillée. Filtrer sur coton dans une cuvette plate et y tremper les feuilles de papier pendant une dizaine de minutes ; éviter les bulles d'air en les chassant avec le doigt. Sécher sur une baguette de verre à l'obscurité. Nous avons trouvé qu'il fallait prendre 0 gr. 33 de sublimé par feuille de 234 cm² soit 1 mmg. 45 de chlorure mercurique par cm². Les feuilles sèches doivent être conservées dans un livre, à l'abri de la lumière, et coupées en bandes au moment du besoin.

b) *Appareil à dégagement d'hydrogène.* — Nous nous sommes servi de l'appareil de Cribier modifié par Léonardon.

Il se compose d'un flacon de 90 cc. muni d'un bouchon à l'émeri B (avantage de ne pas être attaqué par l'acide, de fournir une fermeture hermétique et d'être d'un lavage plus facile). Ce bouchon en verre est creux et est prolongé par une partie renflée et close C destinée à la condensation des gouttelettes entraînées par le courant gazeux. Il est traversé dans son axe par un tube T de 30 cm. de longueur et de 5 mm. de diamètre, dont la partie pénétrante dans l'intérieur du flacon se termine en pointe effi-

lée F. A 25 mm. de cette extrémité le tube présente une petite ouverture circulaire d'environ 3 mm. de diamètre (fig. 1.) Le courant d'hydrogène arsénié traverse d'abord la partie renflée C du bouchon, où se condense la plus grande partie des vapeurs d'eau acidulée, puis il passe dans le tube par l'ouverture latérale, la pointe effilée



servant à faire écouler les dernières gouttelettes chargées du liquide sulfurique. Pour que la réaction sur le papier

au sublimé soit convenable, il ne faut pas que l'intérieur du tube T soit trop humide, ce qui dans ce cas diminuerait la largeur de la tache. On évite cet inconvénient en introduisant dans le tube un petit morceau de papier filtre ordinaire bien sec de 4×10 cm. préalablement enroulé autour d'une petite tige de laiton par exemple et poussé dans l'intérieur du tube. L'extrémité inférieure de ce rouleau affleure à peu près à 1 cm. de la partie D du tube, où vient se souder la partie renflée du bouchon (fig. 2). Il faut maintenir au moins une distance de 2 cm. entre sa partie supérieure et l'extrémité inférieure de la bande de papier sensibilisé. »

Les bandes doivent être exactement de la même largeur que le tube (5 mm.). De cette façon on pourra les introduire facilement et elles rempliront exactement toute la largeur du tube. Il est très important de s'assurer que la bande, étant bien plane, se trouve bien au milieu du tube et que l'hydrogène arsénié pourra agir également des deux côtés. Pour cela, considérant le tube sur une section perpendiculaire à la bande, on doit le voir divisé en deux parties exactement égales.

Les bandes employées de 0 cm. 5×18 cm. étaient assujetties en recourbant simplement l'extrémité supérieure.

Nous avons utilisé pour nos recherches une série de six appareils identiques, construits par M. Beyer, verrier à Lyon, nous donnant des résultats très constants. Une seule chose est nécessaire pour cette constance : l'absolue identité du diamètre intérieur des tubes (5 mm.). De légères variations dans la capacité du flacon, ou dans les ouvertures de l'extrémité inférieure du tube ne font pas varier les résultats.

c) *Solutions arsenicales titrées.* — Nous sommes parti d'une solution d'acide arsénieux préparée avec de l'acide arsénieux pur du commerce, que nous avons au préalable bisublimé et desséché. La solution initiale contenait 4 gr. 950 d'acide arsénieux par litre, c'est-à-dire correspondait exactement à la teneur de la solution neutralisable volume à volume par la solution décimale d'iode (1 cc. de sol. décimale d'iode correspondant à 0 gr. 00495 As^2O^3). Nous avons vérifié l'exactitude de ce titre.

Puis l'acide arsénieux contenant 75,75 % d'As, nous avons ajouté 100 cc. (de cette solution) qui renfermaient

$$\frac{4,95 \times 75,75}{1.000} = 0 \text{ gr. } 375 \text{ l'As}$$

à 275 cc. d'eau distillée et nous avons eu 375 cc. d'une solution au titre de 1 gramme d'arsenic par litre, c'est-à-dire 1 mmg. par centimètre cube.

Nous n'avons plus eu ensuite qu'à faire des dilutions successives au dixième, centième et millième... pour obtenir des solutions titrées de 0 mmg. 1, 0 mmg. 01, 0 mmg. 001, 0 mmg. 0001, d'arsenic en As^2O^3 par cc.

Nous avons également, par le même procédé partant de solutions titrées d'acétylarsan à 23,6 % c'est-à-dire 5 cgr. d'arsenic par cc., préparé des solutions à 0 mmg. 1, 0 mmg. 01, 0 mmg. 001, 0 mmg. 0001 d'arsenic en acétylarsan par cc.

d) *Echelle.* — Nous avons à l'aide de ces solutions titrées préparé la série ci-contre (photographie) de vingt-deux bandes étalons allant de 0 mmg. 0001 à 0 mmg. 2.

Nous avons noté dans le tableau ci-dessous les longueurs respectives des différentes bandes brunes.

AS EN MMGR.	LONGUEUR DES BANDES EN M/M	AS EN MMGR.	LONGUEUR DES BANDES EN M/M
0 0001	0 5	0 01	12
0 0005	1 5	0 02	16
0 001	2	0 03	19
0 002	3	0 04	22
0 003	4	0 05	25
0 004	5	0 06	28
0 005	6	0 07	31
0 006	7 5	0 08	34
0 007	8 5	0 09	37
0 008	9 5	0 1	40
0 009	11	0 2	53

II. — MODE OPERATOIRE

Nous avons employé pour nos recherches les quantités suivantes :

Zinc, en aiguilles.....	8 grs
Acide sulfurique, solution au 1/5..	60 cc
Eau distillée Q. S., pr.....	75 cc

On munit, d'abord, le tube de verre du petit rouleau de

A R S E N I O , M É T H O D E D E C R I B I E R

1 5
DIX MILLIÈMES

1 2 3 4 5 6 7 8 9

MILLIÈRES

DE MILLIGRAMME

1 2 3 4 5 6 7 8 9

CONTIÈNES

1 2
— —
DIXIÈMES

papier filtre et de la bande de papier sensibilisé ; puis on introduit dans le flacon l'acide sulfurique, dans lequel a été dissous le produit à doser. On ajoute alors goutte à goutte jusqu'à coloration persistante, une solution à 1/100 de permanganate de potassium. On ajoute le zinc et on bouche rapidement : le flacon est placé dans un cristalliseur, rempli d'eau à 15° pour éviter l'échauffement qui, accélérant la vitesse de dégagement, pourrait donner une tache plus longue. Le dégagement est abandonné à lui-même pendant au moins 6 heures. On retire la bande que l'on traite par l'iodure de potassium ; en quelques minutes on obtient la coloration brune. On lave et on sèche sur papier filtre. On compare alors la bande avec l'échelle.

Nous avons employé pour nos recherches les produits de la maison Poulenc :

Acide sulfurique exempt d'arsenic, procédé G. Bertrand.

Acide nitrique exempt d'arsenic, procédé G. Bertrand.

Zinc pur en aiguilles exempt d'arsenic.

Magnésie....

Nous avons constamment contrôlé, par des essais sur des témoins, la pureté de ces produits (quantités d'arsenic trouvées inférieures à 0 mmg. 0001 pour les proportions employées.

CHAPITRE II

CONSIDÉRATIONS PRÉLIMINAIRES

sur la signification de nos dosages

I. — QUESTION DE L'ARSENIC NORMAL

Depuis les recherches classiques d'Armand Gautier, en 1899, et Gabriel Bertrand, en 1902, on admet que l'arsenic est, au même titre que le carbone, l'azote, le soufre, le phosphore, un élément fondamental des organismes vivants.

Brahme a démontré que l'arsenic, que l'on ne trouvait pas à jeun dans certains sujets, pouvait être décelé après ingestion par ces sujets d'aliments tels que : choux, pommes de terre, vin, eau, sel et surtout poisson de mer. Et il explique ce fait par la présence dans l'eau de mer et dans le sol d'arsenic passant dans les aliments.

Fordyce, Isadore Rosen et C.-N. Myers ont examiné, en 1923, par la méthode de Gutzeit, le sang, les urines, les cheveux et le lait de 200 sujets ; d'après leurs recher-

ches ils affirment que l'arsenic est trouvé normalement dans un grand nombre de personnes, dépendant du genre de nourriture, boisson, traitement médical et du voisinage. Ils ont pu mettre en observation, à un régime dépourvu d'arsenic, certains sujets qui ont présenté par la suite une absence d'arsenic normal.

Les travaux les plus récents et les plus documentés sur ce sujet semblent être ceux de Billeter et Marfurt (1923). Par une méthode permettant de doser 0 mmg 000.000.1 d'arsenic ils ont trouvé que, d'après l'analyse de 14 cadavres humains étudiés : l'arsenic est constant et augmente avec l'âge, il existe surtout dans la thyroïde, le foie, la peau, les poils, les ongles qui sont assez riches : les autres organes ne renferment en moyenne que 0 mmgr. 01 par kilog.

Les auteurs donnent les chiffres suivants exprimés en micromilligrammes pour 100 gr. d'organes :

Ongles	17,2
Thyroïde	13,1
Cerveau	11,1
Foie	11,1
Reins	10,6
Cœur	9,9
Poils	9,7
Peau	9,7
Poumon	9,5
Rate	8,75
Os	8,75
Sang	8,3
Urines	10,4

Pour nos recherches, ces doses d'arsenic physiologique sont tellement faibles par rapport à celles que les médications étudiées introduisent dans l'organisme, que nous pouvons légitimement les négliger dans l'étude de la fixation et de l'élimination de ces produits au cours des premières journées qui suivent l'injection.

Tout au plus doit-on en tenir compte dans des études de fixation ou d'élimination postérieures de plusieurs mois à des injections.

II. — CHOIX DE LA VOIE D'INTRODUCTION ET SON INFLUENCE SUR LA RÉSORPTION DU MÉDICAMENT

A. — *Par la voie digestive.*

L'acide arsénieux et les différents arsénicaux introduits par la voie digestive ou même par la voie rectale (Azémar 1918) sont rapidement résorbés. Deux heures après, on en décèle de grandes quantités dans le sang et dans les urines. D'après Mathieu (1923), la présence simultanée dans la voie digestive de corps gras retarderait la pénétration de 6 à 8 heures.

Heffter (1901), Haussmann (1906) et Cloetta (1906-11) ont étudié les phénomènes d'accoutumance à l'acide arsénieux. Un animal ingérant des doses quotidiennes et progressives de toxique arrivait au bout d'un certain temps à éliminer par les fèces des quantités d'arsenic bien supérieures à celles des premiers jours.

Cloetta a pensé que l'organisme se constituait, au ni-

veau de l'intestin, une immunité locale et que l'arsenic cessant d'être résorbé passait par les fèces.

Il en a fait une démonstration très élégante : un chien recevait par ingestion des doses quotidiennes croissantes d'arsenic et arrivait à supporter des doses de 2 gr. 5, on lui injectait alors la faible dose de 40 mmgr., moins de 2 % de la dose ingérée, le chien mourait au bout de cinq heures.

Brahme (1923) a confirmé la théorie de Cloetta. Il a constaté, qu'après ingestion quotidienne de 7 mmgr. 5 d'arsenic sous forme de solution d'arsénite de potasse, le contenu en arsenic du sang atteignait un maximum (0 mgr., 0012 à 0 mgr., 0020 par 10 cc. de sang) après 6 ou 10 jours, il se formait alors un plateau pendant quelques jours, puis la quantité d'arsenic dans le sang diminuait jusqu'à n'avoir plus au 56^e jour que 58 % de sa valeur maximum. Comme Cloetta, Brahme attribuait cette décroissance de l'arsenic dans le sang, malgré des ingestions répétées, à une immunité constituée au niveau de l'intestin.

· B. — *Par injection parenchymateuse.*

L'arsenic des composés minéraux arsenicaux injectés sous la peau ou dans les muscles est très rapidement résorbé.

Il n'en est pas de même pour les arsénobenzènes. MM. Morel, Mouriquand et Policard (1912) ont constaté que, chez le lapin, après injection intramusculaire à dose thérapeutique, la résorption est relativement faible et lente :

48 heures après, ils ont retrouvé des doses considérables au niveau du muscle injecté.

D'après Mathieu, on doit envisager deux éventualités :

- 1° Il y a nécrose du tissu au point d'injection,
- ou 2° ce produit est bien toléré.

Dans le premier cas on peut voir subsister des quantités appréciables du composé arsenical pendant des mois. Dans le deuxième cas, Riebes (1913) se servant du salvarsan chez l'animal a montré que pendant les vingt premières heures plus de 60 % du salvarsan sont résorbés, le reste ne l'étant qu'au bout de dix semaines environ.

Pour le néosalvarsan, la résorption serait presque complète dans le cours des vingt premières heures.

C. — Par injection intra-veineuse.

Cette voie a l'avantage de supprimer absolument la phase variable de résorption en portant le produit directement au niveau de tous les tissus.

Nous avons dans nos recherches expérimentales utilisé la voie parenchymateuse comme étant celle utilisée en clinique.

CHAPITRE III

FIXATION DE L'ARSENIC DANS LES TISSUS

I. — ETAT ACTUEL DE LA QUESTION

Quel que soit le métabolisme dans l'organisme des composés de l'arsenic, métabolisme encore mal connu et que nous n'avons pas l'intention d'étudier ici, il est admis qu'une partie de l'arsenic absorbé se fixe sur les tissus.

Orfila le premier (1839) établit dans les intoxications aiguës l'ordre décroissant de fixation de l'arsenic par les divers organes ; il trouvait : foie, rate, cœur, reins, poumon, cerveau.

Mathieu indique les résultats des expériences faites par M. le Professeur Garnier (1880) à la suite de l'opinion émise par Scolosuboff (1875) que l'arsenic se localisait dans le cerveau 3 à 4 fois plus que dans le foie. Avec As^2O^3 sur l'animal, M. le Professeur Garnier a constaté

que, d'une façon générale, le foie est plus riche en As que les autres organes et que le cerveau en contient très peu ou pas.

Denigès (1905), dans l'intoxication aiguë et lente, trouve dans le foie une quantité d'As au moins trente-cinq fois supérieure à celle des centres nerveux.

Gascard (1913) a trouvé très peu d'As dans le cerveau dans un empoisonnement aigu, mais en a noté une proportion très forte (moitié de la quantité contenue dans le foie) dans un empoisonnement subaigu.

En résumé, on peut considérer que pour les composés minéraux de l'arsenic, le foie est de tous les viscères celui qui fixe le plus d'As, les reins venant après ; le neurotrophisme n'apparaîtrait qu'en cas d'intoxication subaiguë.

Composés organiques

A. — Fixation dans le milieu sanguin.

Les recherches concernant le passage dans le sang des arsenobenzènes sont très nombreuses ; nous empruntons à Mathieu les données suivantes :

Fischer et Hoppe (1910), après injections sous-cutanées de 0 gr. 15 à 0 gr. 30 de salvarsan, ont pu déceler le métalloïde dans le sang, deux jours après mais non plus quatorze jours plus tard.

Plaut (1910) n'a pu trouver d'As dans le sang deux jours après injection intra-musculaire de 0 gr. 30 à 0 gr. 40 de salvarsan.

Par contre, Heuser (1911) aurait mis en évidence dans le sang des traces d'As, six à neuf mois après injection intra-musculaire de salvarsan et un à trois mois après injection intra-veineuse.

Bornstein (1911) a injecté dans les veines de quatre lapins 0 gr. 025 de salvarsan ; il a trouvé dans la totalité du sang :

Pour le 1 ^{er} au bout de 1 h. $\frac{1}{2}$. .	1 mmgr.	1 d'As.
Pour le 2 ^e au bout de 40 h. . .	0 mmgr.	8 —
Pour le 3 ^e au bout de 3 jours	0 mmgr.	0 —
Pour le 4 ^e au bout de 8 jours	0 mmgr.	5 —

Fischer et Zernick (1911) ont montré que, dans ces conditions, il doit se produire dans les organes un dépôt d'As, d'où celui-ci regagne peu à peu le cours de la circulation ; ils ont vu aussi que des traces d'As peuvent circuler dans le sang, sans qu'on puisse en mettre en évidence dans les urines, un an après l'injection.

Stumpke et Siegfried (1911) ont trouvé de l'As dans le sang pendant un ou deux jours après l'injection ; mais, en ayant décelé des traces plus tard exceptionnellement, ils en ont déduit également que ces traces provenaient des viscères.

Ullmann (1913), après injection intra-péritonéale de salvarsan, a noté la présence de l'arsenic dans le sang jusqu'à 11 et 12 jours après. Il n'en a décelé que des traces impondérables, sauf au cours des premières heures suivant l'introduction du médicament ; aussi, pense-t-il que le sang ne constitue qu'un lieu de passage et non un lieu de dépôt de l'As.

Myers (1919) après injection de salvarsan et de néosalvarsan a toujours trouvé dans le sérum des quantités d'As supérieures à celles qu'il a trouvées dans les globules.

Mehrtens et Marc Arthur (1919), après injection intraveineuse de 60 cg. d'arsphenamine, ont obtenu pour l'As décelé dans les 4 cas différents, les moyennes suivantes .

Pour 100 cc. de sang ils ont trouvé :

0 mmgr.	97	au bout de	5'
0 mmgr.	48	—	15'
0 mmgr.	18	—	30'
0 mmgr.	077	—	1 heure
0 mmgr.	030	—	4 —
0 mmgr.	011	—	12 —
0 mmgr.	09	—	24 —
0 mmgr.	010	—	48 —

Plus récemment, Wechselmann, Lockemann et Ulrich (1923) ont conclu, après examen de 60 cas, que le rapport entre l'As du sang et l'As urinaire a une certaine importance pour la tolérance individuelle. Ils ont trouvé que le néosalvarsan, le sulfoxylate, le silbersalvarsan disparaissent plus rapidement que le natriumsalvarsan et le néosilbersalvarsan ; ce retard d'élimination par les reins amènerait des altérations vasculaires et la rétention dans le sang d'où une élimination suppléante par la peau et de la dermatite.

Bulmer (1923) a injecté à 5 lapins 8 mmgr. d'arsphéna-

mine (salvarsan) par kilog., il les a sacrifiés à des temps différents et a trouvé dans 10 cc. de sang :

Lapin 1 sacrifié au bout de 5'	0 mmgr. 016 As en As ² O ³
— 2 — 1 heure	0 mmgr. 010 —
— 3 — 1 jour	0 mmgr. 008 —
— 4 — 4 jours	0 mmgr. 001 —
— 5 — 10 jours	0 mmgr. 0 —

Fordyce, Isadore Rosen et C.-N. Myers (1923-24) ont trouvé que le sang, pris immédiatement après injection, renferme 37,9 % de l'arsenic injecté. Exprimé en mmgr. d'As pour 100 gr. de matière sèche la valeur moyenne serait 3 mmgr. 71. La quantité diminuerait graduellement avec le temps jusqu'à une heure après l'injection, puis elle resterait à peu près stationnaire.

Pour la tryparsamide (injection intra-veineuse) ils ont trouvé immédiatement après l'injection 35,2 % d'As dans la circulation, après 15' : 7,65 % et après 72 heures 0,012 %.

Etudiant ensuite la répartition de l'As dans le sérum et le caillot après injection intraveineuse d'arsphenamine, de néoarsphenamine et de silverarsphenamine, ils trouvent les proportions :

	SÉRUM	CAILLOT
Arsphenamine	9,37 %	30,52 %
Néoarsphenamine	8,86 %	31,52 %
Silverarsphenamine . . .	9,34 %	29,95 %

qu'ils expliquent ainsi : la large quantité d'Arsenic trouvée

dans le caillot, examiné immédiatement après l'injection, est probablement due à la présence d'un précipité formé dans le courant sanguin, précipité qui n'est pas arrivé à se dissoudre. Les dosages faits de cette manière de 10' en 10' jusqu'à 96 heures leur ont donné des courbes indiquant la dissolution de ce précipité dans le courant sanguin.

MM. Morel, Mouriquand et Policard, en 1912, avaient constaté que, 48 heures après l'injection intramusculaire de salvarsan sur le lapin, le sérum contenait plus d'arsenic que le caillot.

Voegtlin (1925) constate la disparition rapide de l'As du sang, après injection d'arsphenamine, et pense qu'elle doit être due à des facteurs physico-chimiques tels que, la combinaison du corps avec les colloïdes du sang et des tissus dans lesquels la phagocytose peut jouer un rôle significatif.

Brahme a effectué un grand nombre de dosages d'As dans le sang après injection intra-veineuse de néosalvarsan ; il a montré qu'on trouve de grandes quantités d'As une demi-heure après l'injection ; ces quantités diminuent très rapidement au cours des 12 premières heures, pour devenir très faibles après ce laps de temps. Après injection de 15 cgr. de néosalvarsan, on ne trouve plus d'As dans le sang au bout de 24 heures ; après injection de 30 à 45 cgr. on peut en déceler pendant 48 à 96 heures, après injection de 60 cgr. pendant 120 heures et à doses répétées 2 et 3 fois, respectivement pendant 168 et 216 heures.

Brahme dit que la quantité d'As trouvée dans la circulation paraît augmenter et persister plus longtemps, non seulement quand on élève les doses du produit injecté, mais du fait de la répétition des doses : la cause en serait

dans la saturation progressive des organes où l'As se dépose.

Le tableau basé sur les chiffres donnés par Brahme montre le rythme de l'élimination de l'As du sang après une première et après une deuxième injection.

QUANTITÉ D'AS INJECTÉ	QUANTITÉ D'ARSENIC RETROUVÉE AU BOUT DE				
	1/2 HEURE	1 HEURE	2 HEURES	4 HEURES	6 HEURES
1 ^{re} injection 116 mmgr As (60 mgr) néo	82 mmgr 4 71 %	61 mmgr 8 52,2 %	42 mmgr 23 36,4 %	21 mmgr 63 18,6 %	11 mmgr 33 10,2 % d'as injecté
2 ^{me} injection 116 mmgr As (60 mgr) néo	97 mmgr 85 84,35 %	76 mmgr 12 65,7 %	49 mmgr 95 43,06 %	31 mmgr 93 27,52 %	16 mmgr 48 14,2 % d'as injecté

Dans des travaux inédits, MM. Sarvonat et Thévenon ont étudié sur l'animal les vitesses comparées d'élimination de l'As du sang après injections intraveineuses de rhodarsan et d'acétylarsan. Ils ont bien voulu nous communiquer les résultats de leurs expériences.

Les dosages ont été faits par la technique de Kohn-Abrest et la méthode de Gutzeit modifiée. (Journal of the Society of Chemical Industry 1907 XXVI p. 1115).

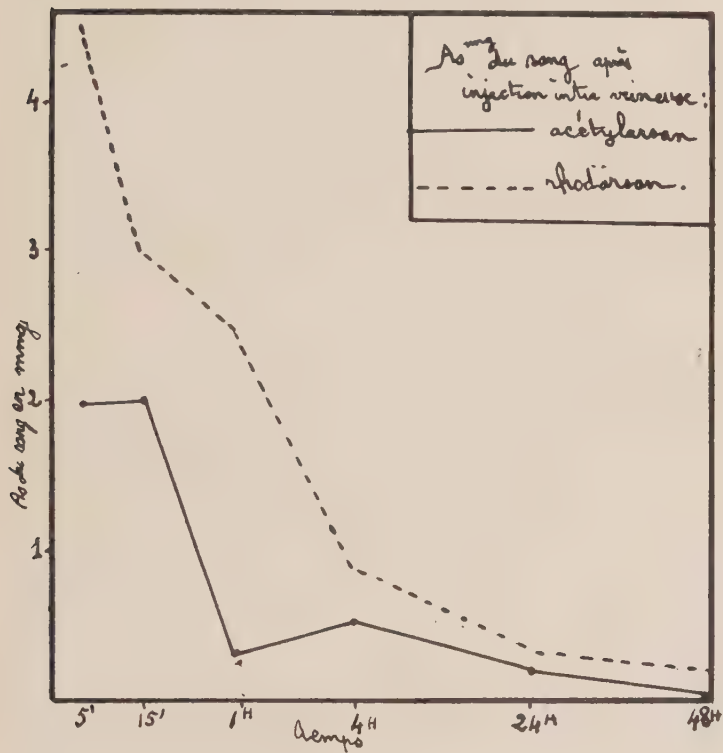
Des lapins ont reçu par voie intraveineuse 0 gr. 05 d'arsenic par kilogramme (soit en acétylarsan soit en rhodarsan).

Le sang était prélevé à des temps différents. Voici les résultats trouvés par ces auteurs :

ARSENIC du SANG après INJECTIONS INTRA VEINEUSES
de RHODARSAN et ACÉTYLARSAN (SARVONAT et THÉVENON)

TEMPS	RHODARSAN	ACÉTYLARSAN
	AS EN MMGR. POUR 100 CC. DE SANG	AS EN MMGR. POUR 100 CC. DE SANG
5'	4,5	1,98
15'	3	2,08
1 heure	2,5	0,36
4 heures	0,9	0,54
24 heures	0,33	0,19
48 heures	0,2	0,23

La courbe ci-dessous résume ces résultats et montre la rapidité plus grande avec laquelle l'arsenic de l'acétylarsan disparaît du sang.



B. — Fixation dans les tissus.

Blumenthal (1907) a constaté que l'atoxyl quitte l'organisme pour la plus grande partie sans modification, mais il en reste une petite portion sous diverses formes ; on n'en trouve pas trace dans le cerveau.

Fischer et Hoppe (1909) étudiant le salvarsan ont trouvé que le foie était l'organe sur lequel se fixait le plus d'As.

Mouneyrat (1910) avait trouvé de l'As dans le foie, les muscles et les centres nerveux après divers arsénos ; il attribuait ce neurotropisme au groupe NH^2 greffé sur la molécule des arsénos. Cette opinion a été contredite par tous les travaux ultérieurs.

* MM. Morel, Mouriquand, et Policard (1912), par la technique d'Armand Gautier, ont étudié le tropisme du salvarsan à doses toxiques et à doses thérapeutiques, s'attachant principalement à la recherche du neurotropisme, de l'hépatotropisme et du néphrotropisme.

Ils ont trouvé que, à doses toxiques, le salvarsan se localise avec une prédominance manifeste sur le foie et épargne pour ainsi dire le rein dont la teneur en arsenic fut toujours trois fois moindre.

A doses thérapeutiques, les résultats furent encore plus concluants, ils trouvaient six fois plus d'arsenic dans le foie que dans le rein.

L'examen cytologique avait montré pour le foie des lésions à doses toxiques et un hyperfonctionnement à doses thérapeutiques ; l'action sur le rein était insignifiante même à doses toxiques.

Etudiant la question du neurotropisme, MM. Morel, Mou-

riquand et Policard ont trouvé, contrairement à Mouneyrat, que le neurotropisme du salvarsan est insignifiant en ce qui concerne le cerveau, et plus important en ce qui concerne la moëlle et le bulbe réunis.

MM. Morel et Mouriquand (1914) dans leurs recherches expérimentales sur la mort attribuée au salvarsan ont confirmé leurs données de 1912 : « Même dans des cas de grande rétention arsenicale, alors qu'existe un hépatotropisme marqué, le neurotropisme se montre habituellement nul et semble incapable d'expliquer la mort précoce ».

Ullmann (1913) ne trouve, à différentes époques après injections d'arsenobenzol, chez l'homme ou les animaux, d'As en quantité notable que dans les organes d'élimination, foie, reins et tractus gastro-intestinal.

Riebes (1913), de même, n'a jamais eu de résultat positif avec le cerveau.

Jeanselme, Vernes, R. Bertrand et Bloch (1913) ont dosé l'As dans des sujets morts d'affections aiguës après injections intra-veineuses de 606. Ils ont trouvé que l'As était fixé dans la rate, le foie, le système nerveux ou le poumon suivant les cas, sans qu'on en puisse fournir la raison. MM. Morel et Mouriquand ont fait remarquer que ces recherches ont été faites sur des organes plusieurs mois après l'injection ; l'arsenic était disséminé de façon plus ou moins égale au niveau des différents organes.

Kohn-Abrest, Sicard et Paraf (1921) ont dosé l'As dans les viscères de personnes ayant reçu des arsénobenzènes, plus ou moins longtemps avant leur mort. Ils ont trouvé l'As dans les poumons, les intestins, la rate, le rein et le foie par ordre de grandeur croissante. Dans le cerveau,

ils n'ont trouvé que des traces extrêmement faibles pour les injections intraveineuses mais un peu plus fortes pour les injections sous-cutanées.

Mathieu (1923) a trouvé une fraction importante des arsénobenzènes (50 % de l'As injecté sont déposés en deux heures) dans les viscères de la cavité thoraco-abdominale. Ce dépôt est localisé de préférence dans l'ordre suivant : foie, reins, rate, tube digestif, poumons, cœur, muscles, autres tissus. Mais ce dépôt est de nouveau repris pour la plus grande partie, si bien que le rein devient bientôt l'organe le plus riche en As proportionnellement à son poids. La fonction de fixation du foie ne paraît nullement liée à l'intégrité de la structure physico-chimique de la cellule (destruction chimique du parenchyme hépatique).

Bulmer (1923), avec la méthode du Gutzeit sur des lapins, après injection intraveineuse d'arsphenamine, démontre l'absence à peu près absolue d'As dans le tissu nerveux central et après injection intrarachidienne en doses thérapeutiques il n'a pu déceler l'As dans la moëlle. Il a trouvé une localisation dans le foie, les poumons, les reins et les os longs (fémurs).

Kolls et Youmans (1923) ont trouvé l'As dans le foie, la rate, les reins, les poumons, le cœur et les muscles après injection intraveineuse d'arsphenamine.

Fordyce, I. Rosen et C.-N. Myers (1924) ont injecté (voie intraveineuse) à des rats des doses très élevées d'arsphenamine (160 mg. par kilog) néoarsphenamine (280 mg. par kg.) silverarsphenamine (160 mg. par kg.) et tryparsamide (600 mg. par kg.) De larges quantités d'arsenic furent trouvées dans le foie, la rate, les reins et le sang.

La question du traitement des infections à protozoaires du système nerveux central a amené de nombreux travaux, la plupart récents, ayant trait au passage de l'As dans le système nerveux et le liquide céphalo-rachidien.

Mac Intosh et Fildes n'ont pas trouvé d'As dans le cerveau après injections répétées de 606 et 914 ; ils attribuent ce phénomène à une incapacité du médicament à pénétrer dans la substance du cerveau, car in-vitro la fixation a lieu aussi facilement par le cerveau que par le foie ; il n'y a donc pas de manque d'affinité.

Engman, Bulman, Gorham et Davis (1913) n'ont jamais trouvé d'As dans le liquide céphalo-rachidien.

Sachs (1917) ainsi que Barbat (1918) ont constaté la présence d'As dans le liquide céphalo-rachidien quelques instants après son introduction dans les veines.

Weichbrodt (d'après Bruhns et Dittrich), dans une série de 14 recherches sur 9 malades, aurait trouvé, après injections intra-veineuses de salvarsan, la même quantité d'As dans le liquide céphalo-rachidien que dans le sang et il conclut que la méthode d'injection intra-rachidienne ne présente que des dangers sans avantages.

Bruhns et Dittrich ont essayé de faire des injections intra-veineuses avec du salvarsan en solution hypertonique. Dans 25 cas, avec solution isotonique, ils trouvent l'As seulement 3 fois dans le liquide céphalo rachidien et jamais dans 25 cas avec solution hypertonique.

Cornvall et C.-N. Myers (1923) ont trouvé, dans le liquide céphalo-rachidien, deux heures après une injection intraveineuse de silverarsphenamine, des quantités d'As de l'ordre de 143 mg. pour 100 gr. de matière sèche. Ils ont remarqué que la quantité présente décroît après les

deux premières heures, augmente légèrement de 24 à 48 heures et atteint un nouveau point maximum à 72 heures où l'on peut en trouver 192 mgr pour 100 gr. de matière sèche. La sulpharsenamine, au contraire, passerait très peu dans le liquide céphalo-rachidien.

Fordyce, I. Rosen et C.-N. Myers (1923) ont cherché dans deux cas l'As dans le liquide céphalo-rachidien.

1° Après néoarsphénamine dans la méthode de Swift-Ellis.

Sur 63 sujets et 257 injections, ils ont mis l'As en évidence à de certains moments pendant le traitement dans 22 % de patients, dans des proportions de :

Pour 12 %....	0 As.	
— 10,5 % ..	traces.	
— 48 % ...	0,29 à 5 mgr p ^r 100 gr matières sèches.	
— 20 % ...	5 à 20 mgr	—
— 4,3 % ..	20 à 50 mgr	—
— 0,8 % ..	50 à 73 mgr	—

2° Après injection intraveineuse et drainage, dans le cas de syphilis nerveuse.

Sur 40 sujets et 72 ponctions, ils ont trouvé l'As dans 83 % des cas et dans des proportions :

Pour 17 % ...	0 As.	
— 8,3 % ..	traces.	
— 41,7 % ..	0,118 à 5 mgr p ^r 100 gr matières sèches	
— 25, % .	5 à 20 mgr	—
— 8,4 %	20 à 54 mgr	—

Fordyce, Rosen et Myers ont aussi essayé en 1924 de

faire l'injection de néoarsphénamine 6 heures après une injection intra-veineuse d'une solution hypertonique de 15 % de NaCl. Cette injection préliminaire n'a pas favorisé le passage de plus grandes quantités d'As.

Brahme (1923) a cherché l'As dans le liquide céphalo-rachidien : 1° après ingestion d'As minéral, et 2° après injection intraveineuse de néosalvarsan.

Dans les deux cas il n'a pu en déceler que si le liquide donnait des signes d'irritation méningée ; dans ce cas les quantités trouvées variaient de 0 mmgr. 003 à 0 mmgr. 035 pour 10 cc. de liquide.

La proportion entre ces quantités d'As et celles d'un même volume de sang était :

63 à 120 % pour l'arsenic minéral
et 10 à 35 % seulement pour le néosalvarsan

Voegtlin, Smith, Helen Dyer et J.-W. Thompson (1923) ont, non seulement dosé l'As dans le cerveau et le liquide céphalo-rachidien par l'analyse chimique, mais, ont encore, cherché par une méthode biologique l'effet parasiticide de l'As qui a trouvé son chemin dans le liquide cérébro-spinal.

Ils ont constaté que les arsphénamine, neoarsphenamine, silverarsphenamine et quelques autres composés, ont un effet relativement réduit à moins que de très fortes doses soient employées. Le sulfarséno est le plus actif des dérivés arséno-benzéniques étudiés et peut-être comparé avec les arsénicaux à arsenic pentavalent, doués d'un bien plus grand effet thérapeutique que les arséno-benzènes.

Un meilleur effet thérapeutique peut être attendu des

grosses doses administrées à de longs intervalles, que des petites doses administrées plus fréquemment.

L'impossibilité d'obtenir la complète stérilisation des syphilitiques avancés est due à l'insuffisance de pénétration des arsphenamine, néoarsphenamine et silverarsphenamine.

Les sulfarséno, tryparsamide et acide 3 amino 4 oxyphénylarsinique auraient seuls un pouvoir pénétrant plus fort.

En résumé, les arsénobenzènes possèdent un hépatotropisme très prononcé et unanimement reconnu ; le néphrotropisme est faible ; le neurotropisme semble être nul pour le cerveau (Morel et Mouriquand) ou tout au moins faible ; pour le liquide céphalo-rachidien, la question n'est pas encore complètement résolue, le neurotropisme s'il existe est très faible et nécessite peut être une irritation méningée (Brahme).

Tout récemment, Ach d'Haenens a étudié, chez le lapin, la répartition dans les organes de l'arsenic après l'injection à dose tolérée de néosalvarsan et de cacodylate et après les doses mortelles d'arséniate de soude. Il aurait constaté des affinités étonnantes de la part de la rate, du cœur, du poumon et des tissus intestinaux ; le foie n'interviendrait que très peu. Nous faisons remarquer que cet auteur ne parle pas de lavage des organes ; de plus il n'a apprécié par la méthode employée (iode, hyposulfite) que des quantités d'arsenic au moins égales à 0 mgr. 1.

II. — RECHERCHES PERSONNELLES SUR LA FIXATION DE L'ACETYLARSAN DANS LES TISSUS

Nos recherches ont été faites sur le chien.

Les interventions sur l'animal ont été réalisées par M. le Professeur agrégé Sarvonat, au laboratoire de pharmacodynamie des Usines du Rhône.

Les injections ont été faites par voie parenchymateuse, dans la région fessière.

M. le professeur Morel nous avait conseillé de pratiquer le lavage des organes, car le sang des organes peut contenir de l'As sans localisation du toxique dans le parenchyme de l'organe même.

Lavage et autopsie. — L'animal est endormi au chloroforme et saigné jusqu'à moitié environ ; on injecte successivement dans le bout central de la carotide, de l'eau salée à 38° par petites portions ; le liquide s'écoule soit par la jugulaire, soit entre les injections par l'orifice d'entrée. On répète cette opération tant que le cœur continue à battre, ce qui assure un mélange parfait du liquide et du sang ; après l'arrêt du cœur, on continue le lavage de la carotide à la jugulaire en s'aidant de massages sur l'abdomen et de thorax, jusqu'à ce que le liquide passe à peine coloré. Il faut en général une quantité de sérum physiologique correspondant à peu près au poids de l'animal. Nous avons dans la plupart des cas obtenu un lavage excellent et des organes parfaitement exsangues.

Nous avons recueilli d'abord une certaine quantité de sang, puis à l'autopsie nous avons prélevé :

le foie,

le contenu de la vésicule biliaire,

les reins,

un fragment de muscle pris dans la région thoracique,

le cerveau (avec cervelet, protubérance et bulbe),

le contenu et la muqueuse de l'intestin.

Nous avons mentionné dans les résultats de nos observations :

1° La quantité d'arsenic pour 100 gr. d'organes.

2° La quantité d'arsenic par organe.

3° Le rapport % de l'arsenic trouvé à l'arsenic injecté.

Pour le calcul de l'As dans les organes nous nous sommes basés :

1° Pour le sang, sur les données de Stewart : le poids du sang du chien est égal au $1/13^e$ de son poids.

2° Pour les muscles, sur les données de Mathieu : le poids de la masse musculaire du chien est égal à 40 % de son poids.

Nous avons fait suivre neuf observations de chiens injectés à l'acétylarsan de deux observations comparatives de chiens injectés au novarsénobenzène (rhodarsan), avec la même quantité d'As par kilog.

OBSERVATION I

Chien n° 9. — 3 kgs 600

Acétylarsan 0 gr. 02 As par kilog.

Sacrifié au bout de 1 heure

ORGANES	POIDS EN GRAM.	AS EN MMGR. PAR 100 GR. D'ORGANE	AS EN MMGR. PAR ORGANE	POURCENTAGE PAR RAPPORT A L'AS INJECTÉ
Sang	300	2	6	8,34 %
Foie	135	0,4	0,54	0,75 %
Muscles ..	1440	0,146	2,102	2,922 %
Cerveau ..	60	0,02	0,012	0,017 %
Reins	45	43,333	19,5	27,105 %
Intestin ..	70	0,538	0,377	0,524 %
Bile		0.333		

OBSERVATION II

Chien n° 1. — 7 kilogs

Acétylarsan 0 gr. 02 As par kilog.

Sacrifié au bout de 2 heures

L'animal est mort pendant l'anesthésie, mais a pu être lavé ensuite.

ORGANES	POIDS EN GRAM.	AS EN MMGR. PAR 100 GR. D'ORGANE	AS EN MMGR. PAR ORGANE	POURCENTAGE PAR RAPPORT A L'AS INJECTÉ
Sang	538	0,6	3,22	2,36 %
Foie	295	0,316	0,983	0,697 %
Muscles ..	2800	0,075	2,1	1,49 %
Cerveau ..	70	0,02	0,014	0,0099 %
Reins	65	10,3	6,7	4,75 %
Intestin ..	150	0,4	0,643	0,456 %
Bile		0,3		

OBSERVATION III

Chien n° 8. — 4 kgs 800

Acétylarsan 0 gr. 02 As par kilog.

Sacrifié au bout de 4 heures

ORGANES	POIDS EN GRAM.	AS EN MMGR. PAR 100 GR. D'ORGANE	AS EN MMGR. PAR ORGANE	POURCENTAGE PAR RAPPORT A L'AS INJECTÉ
Sang	378	0,06	0,227	0,236 %
Foie	190	0,18	0,342	0,355 %
Muscles ..	1920	0,01	0,192	0,2 %
Cerveau ..	63	0,02	0,013	0,014 %
Reins	45	0,333	0,150	0,156 %
Intestin ..	130	0,307	0,4	0,416 %
Bile		3,5		

OBSERVATION IV

Chien n° 11. — 6 kilogs

Acétylarsan 0 gr. 02 As par kilog.

Sacrifié au bout de 7 heures

ORGANES	POIDS EN GRAM.	AS EN MMGR. PAR 100 GR. D'ORGANE	AS EN MMGR. PAR ORGANE	POURCENTAGE PAR RAPPORT A L'AS INJECTÉ
Sang	462	0,04	0,185	0,154 %
Foie	245	0,16	0,392	0,326 %
Muscles ..	2400	0,06	1,44	1,2 %
Cerveau ..	68	0,04	0,027	0,023 %
Reins	45	0,267	0,12	0,1 %
Intestin ..	175	0,06	0,105	0,087 %
Bile		perdue		

OBSERVATION V

Chien n° 3. — 11 kilogs

Acétylarsan 0 gr. 02 As par kilog.

Sacrifié au bout de 18 heures

ORGANES	POIDS EN GRAM.	AS EN MMGR. PAR 100 GR. D'ORGANE	AS EN MMGR. PAR ORGANE	POURCENTAGE PAR RAPPORT A L'AS INJECTÉ
Sang	846	0	0	0
Foie	380	0	0	0
Muscles ..	4400	0,04	1,76	0.80 %
Cerveau ..	75	0	0	0
Reins	80	0,30	0,24	0,109 %
Intestin ..	160	0,028	0,045	0,02 %
Bile		0,141		

OBSERVATION VI

Chien n° 4. — 7 kilogs

Acétylarsan 0 gr. 02 As par kilog.

Sacrifié au bout de 24 heures

ORGANES	POIDS EN GRAM.	AS EN MMGR. PAR 100 GR. D'ORGANE	AS EN MMGR. PAR ORGANE	POURCENTAGE PAR RAPPORT A L'AS INJECTÉ
Sang	538	0,02	0,1076	0,077 %
Foie	320	0,13	0,416	0,29 %
Muscles ..	2800	0,04	1,112	0,778 %
Cerveau ..	75	0,1	0,075	0,052 %
Reins	70	1	0,70	0,49 %
Intestin ..	110	7,747	8,522	5,96 %
Bile		0,19		

OBSERVATION VII

Chien n° 5. — 8 kgrs 400

Acétylarsan 0 gr. 02 As par kilog.

Sacrifié au bout de 48 heures

ORGANES	POIDS EN GRAM.	AS EN MMGR. PAR 100 GR. D'ORGANE	AS EN MMGR. PAR ORGANE	POURCENTAGE PAR RAPPORT A L'AS INJECTÉ
Sang	646	0,05	0,323	0,019 %
Foie	270	0,075	0,202	0,121 %
Muscles ..	3360	0,025	0,84	0,504 %
Cerveau ..	75	0,02	0,015	0,009 %
Reins	45	0,3	0,135	0,081 %
Intestin ..	255	4,4	11,22	6,732 %
Bile		1		

OBSERVATION VIII

Chien n° 6. — 9 kil. 600

Acétylarsan 0 gr. 02 As par kilog.

Sacrifié au bout de 4 jours

ORGANES	POIDS EN GRAM.	AS EN MMGR. PAR 100 GR. D'ORGANE	AS EN MMGR. PAR ORGANE	POURCENTAGE PAR RAPPORT A L'AS INJECTÉ
Sang	738	0,015	0,11	0,057 %
Foie	560	0,035	0,196	0,102 %
Muscles ..	3840	0,0285	0,994	0,517 %
Cerveau ..	78	0,025	0,0195	0,01 %
Reins	80	0,045	0,036	0,187 %
Intestin ..	350	0,069	0,2415	0,126 %
Bile		0,006		

OBSERVATION IX

Chien n° 2. — 9 kilogs

Acétylarsan 0 gr. 02 As par kilog.

Sacrifié au bout de 7 jours

ORGANES	POIDS EN GRAM.	AS EN MMGR. PAR 100 GR. D'ORGANE	AS EN MMGR. PAR ORGANE	POURCENTAGE PAR RAPPORT A L'AS INJECTÉ
Sang	778	0.016	0.124	0,068 %
Foie	300	0,028	0.084	0,046 %
Muscles ..	3600	0,015	0,54	0,297 %
Cerveau ..	80	0,0175	0,014	0,008 %
Reins	62	0,025	0,0155	0,0085 %
Intestin ..	340	0,02	0,068	0,037 %
Bile		0		

OBSERVATION X

Chienne n° 7 (pleine). — 8 kgs

Rhodarsan 0 gr. 02 As par kilog.

Sacrifiée au bout de 18 heures

ORGANES	POIDS EN GRAM.	AS EN MMGR. PAR 100 GR. D'ORGANE	AS EN MMGR. PAR ORGANE	POURCENTAGE PAR RAPPORT A L'AS INJECTÉ
Sang	615	0,12	0,738	0,461 %
Foie	370	1,7	6,29	3,931 %
Muscles ..	3200	0,04	1,28	0,8 %
Cerveau ..	70	0	0	0
Reins	70	1,5	1,05	0,656 %
Intestin ..	150	4,286	6,429	4,018 %
Bile		perdue		

OBSERVATION XI

Chien n° 10. — 8 kilogs

Rhodarsan 0 gr. 02 As par kilog.

Sacrifié au bout de 7 jours

ORGANES	POIDS EN GRAM.	AS EN MMGR. PAR 100 GR. D'ORGANE	AS EN MMGR. PAR ORGANE	POURCENTAGE PAR RAPPORT A L'AS INJECTÉ
Sang	616	0,16	1	0,625 %
Foie	325	0,6	1,95	1,219 %
Muscles ..	3200	0,08	2,56	1,6 %
Cerveau ..	70	0,01	0,007	0,004 %
Reins	50	0,4	0,2	0,125 %
Intestin ..	100	1,07	1,07	0,669 %
Bile		4		

Le hasard nous ayant fait avoir à l'observation X une chienne pleine, nous avons cru intéressant de faire le dosage de l'arsenic dans le fœtus et ses annexes ; nous donnons ci-dessous les résultats trouvés :

OBSERVATION X *bis*

Chienne n° 7 (poids 8 kgs, longueur 65 cm.)

6 fœtus..	longueur	6 cm.
	poids moyen	13 gr.
	poids moyen du foie.....	2 gr. 25.
	poids moyen du placenta.....	19 gr.
	poids moyen du liq. amniotique..	50 gr.

ORGANES	POIDS EN GRAM.	AS EN MMGR. PAR 100 GR. D'ORGANE	AS EN MMGR. PAR ORGANE	POURCENTAGE PAR RAPPORT A L'AS INJECTÉ
Placenta..	19	0,042	0,008	0,005 %
Liquide amnioti- que	50	0	0	0
Fœtus en- tier	13	0,0076	0,001	0,0006 %
Foie d'un fœtus ...	2,25	0,0011	0,000025	0,000016 %

Nous avons résumé :

1° Dans les tableaux 1 et 1 bis les quantités d'As en milligrammes pour 100 gr. d'organes après injections d'acétylarsan et de rhodarsan ;

2° dans les tableaux 2 et 2 bis, les pourcentages de l'As retrouvé dans les différents organes par rapport à l'As injecté (acétylarsan et rhodarsan).

Les graphiques I et II donnent les quantités en milligrammes d'As fixées dans 100 gr. des différents organes, en fonction des temps.

Nous avons été amené pour que nos graphiques soient plus lisibles à employer des échelles variables pour les temps et pour les quantités d'As. Les premières heures et les quantités les plus faibles étant représentées à une échelle plus forte que les autres.

(Il en sera de même pour les graphiques d'élimination).

QUANTITÉS D'As EN ^{mmgr.} POUR 100 gr. D'ORGANES

TABEAU I

ACÉTYLARSAN

	SANG	MUSCLES	CERVEAU	REINS	FOIE	INTESTIN	BILE
1 heure...	2	0 146	0 02	43 333	0 4	0 538	0 333
2 heures..	0 6	0 075	0 02	10 3	0 316	0 4	0 3
4 heures..	0 06	0 01	0 02	0 333	0 18	0 307	3 50
7 heures..	0 04	0 06	0 04	0 267	0 16	0 06	perdue
18 heures..	0	0 04	0	0 30	0	0 028	0 141
24 heures..	0 02	0 04	0 1	1	0 13	7 747	0 19
48 heures..	0 05	0 025	0 02	0 3	0 075	4 4	1
4 jours....	0 015	0 0285	0 025	0 045	0 035	0 069	0 006
7 jours....	0 016	0 015	0 0175	0 025	0 028	0 02	0

TABEAU I bis

RHODARSAN

	SANG	MUSCLES	CERVEAU	REINS	FOIE	INTESTIN	BILE
18 heures..	0 12	0 04	0	1 5	1 7	4 286	perdue
7 jours....	0 16	0 08	0 01	0 4	0 6	1 07	4

POURCENTAGE d'As RETROUVÉ DANS LES ORGANES PAR RAPPORT A l'As INJECTÉ

TABEAU 2

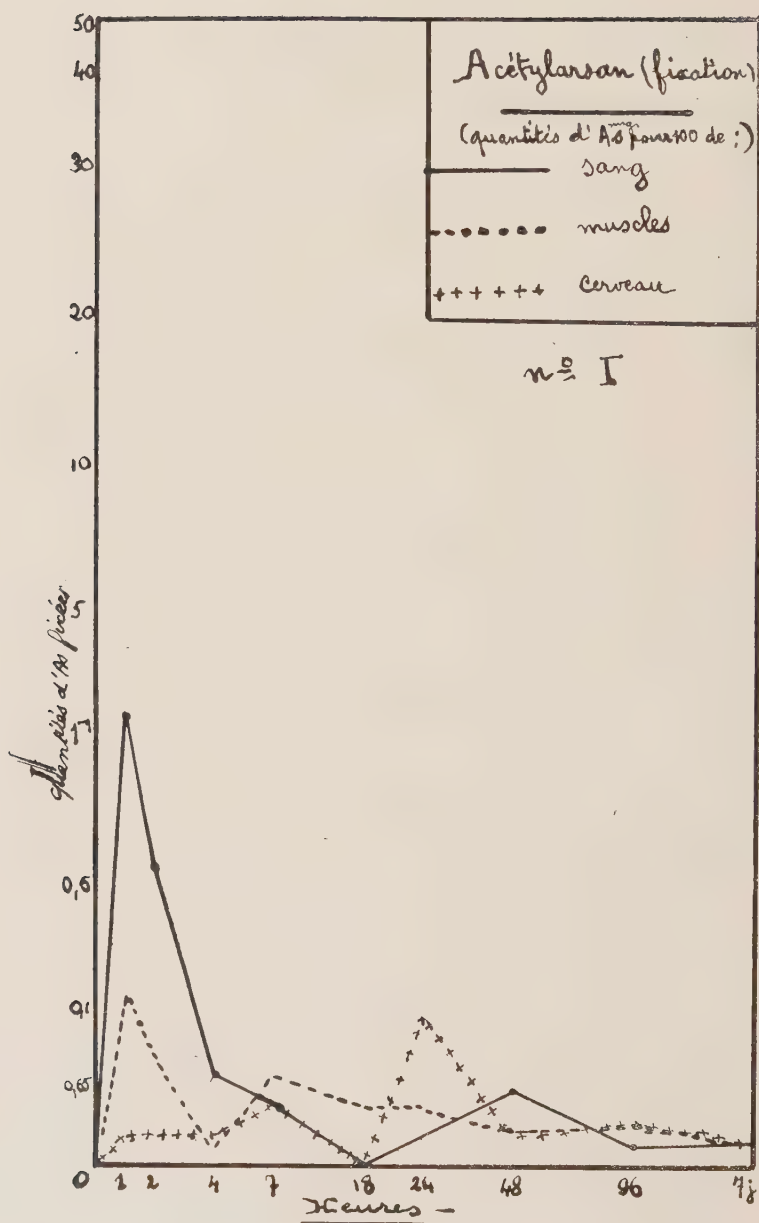
ACÉTYLARSAN

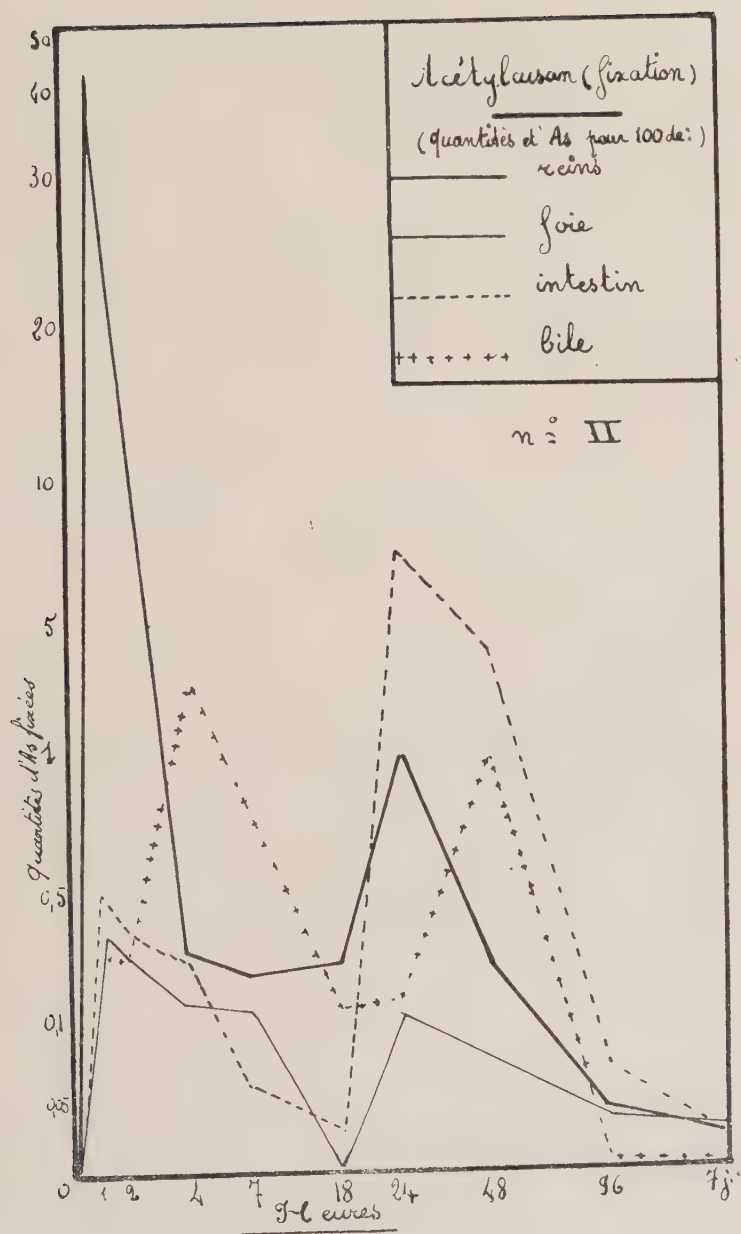
	SANG	MUSCLES	CERVEAU	REINS	FOIE	INTESTIN	BILE
1 heure...	8 34	2 922	0 017	27 105	0 75	0 524	
2 heures...	2 36	1 49	0 0099	4 75	0 697	0 456	
4 heures..	0 236	0 2	0 014	0 156	0 355	0 416	
7 heures..	0 154	1 2	0 023	0 1	0 326	0 087	
18 heures..	0	0 80	0	0 109	0	0 02	
24 heures..	0 077	0 778	0 052	0 49	0 29	5 96	
48 heures..	0 019	0 504	0 009	0 081	0 121	6 7: 2	
4 jours	0 057	0 517	0 01	0 187	0 102	0 126	
7 jours	0 068	0 297	0 008	0 0085	0 046	0 037	

TABEAU 2 bis

RHODARSAN

	SANG	MUSCLES	CERVEAU	REINS	FOIE	INTESTIN	BILE
18 heures..	0 461	0 8	0	0 656	3 931	4 018	
7 jours	0 625	1 6	0 004	0 125	1 219	0 669	





L'observation n° IV (chien sacrifié au bout de 18 heures) nous a donné des résultats qui pour le sang, le cerveau et le foie rompent l'harmonie des courbes représentatives. Nous ne pouvons nous expliquer la raison pour laquelle ce sujet n'a pas donné les résultats que l'on aurait pu prévoir en considérant les observations III et V

Toutes les autres observations bien que forcément faites sur des sujets différents nous ont fourni des données s'enchaînant parfaitement.

De l'examen de nos résultats nous pouvons conclure les faits suivants en ce qui concerne l'acétylsarsan :

SANG :

Les grandes quantités (2 mmgr. pour 100 gr. de sang au bout d'une heure) d'As fixées dans le milieu sanguin dès l'injection décroissent rapidement durant les deux premières heures ; elles diminuent sensiblement jusqu'à 24 heures et lentement ensuite. L'élimination est beaucoup plus rapide que pour le rhodarsan.

MUSCLES :

Les faibles quantités d'As (0 mmgr. 146 pour 100 gr. d'organe au bout d'une heure) fixées dans les muscles décroissent lentement de la 1^{re} heure au 7^e jour. Ces quantités sont dans les premières heures à peu près

les mêmes que pour le rhodarsan mais au bout d'une semaine on les trouve en proportions beaucoup plus faibles.

CERVEAU :

D'assez faibles quantités d'As (0 mmgr. 02 pour 100 gr. d'organe en moyenne) se trouvent dans le cerveau de la 1^{re} heure au 7^e jour après injection d'acétylarsan.

Pour le rhodarsan on ne trouve pas d'As dans le cerveau ou seulement des quantités plus faibles.

REINS :

De très grandes quantités d'As (43 mmgr. 333 pour 100 gr. organe) sont trouvées dans le rein à la première heure. Ces quantités diminuent très rapidement jusqu'à la 4^e heures, puis plus doucement, ensuite ; à la 24^e heure on a une légère recrudescence d'As puis les quantités décroissent lentement et régulièrement jusqu'au 7^e jour.

Les quantités d'As trouvées dans les premières heures sont considérablement plus fortes pour l'acétylarsan que pour le rhodarsan. Dans la suite le contraire se produit, les quantités étant très faibles.

FOIE :

On ne trouve jamais de fortes quantités dans le foie (maximum 0 mmgr. 4 au bout d'une heure). Il y

a une diminution assez régulière jusqu'au 7^e jour. Les valeurs d'As trouvées sont toujours notablement plus faibles que celles que l'on a pour le rhodarsan.

INTESTIN :

Les quantités trouvées assez faibles au début (0 mmgr. 333 pour 100 gr. au bout d'une heure), décroissent d'abord jusqu'à la 18^e heure, elles passent ensuite par un maximum, à la 24^e heure, (7 mmgr. 747 pour 100 gr. d'organe). Puis lente diminution jusqu'à la 48^e heure (4 mmgr. 4 pour 100 gr.), on ne trouve plus après que de très faibles quantités. Avec le rhodarsan le passage dans la muqueuse et le contenu de l'intestin est plus prononcé ; au 7^e jour on trouve encore de fortes quantités d'As pour le rhodarsan et de très faibles quantités pour l'acétylarsan.

BILE :

La bile contient des proportions assez fortes mais aussi assez variables d'As, un maximum (3 mmgr. pour 100 gr. d'organe) au bout de 4 heures et une forte quantité (1 mmgr. par 100 gr. d'organe) après 48 heures.

Il semble que les quantités trouvées pour le rhodarsan soient beaucoup plus fortes. Au 7^e jour, l'As est absent de la bile pour l'acétylarsan alors que l'on en trouve encore 4 mmgr. pour 100 gr. de matière avec le rhodarsan.

En résumé nous avons constaté pour l'acétylarsan :

Au début une attraction spéciale du rein qui s'en débarrasse par la suite (v. Chapitre IV élimination urinaire), et un hépatotropisme toujours faible.

Quand au neurotropisme, il paraît exister, être extrêmement faible mais cependant supérieur à celui du novarsénobenzène.

CHAPITRE IV

ÉLIMINATION DE L'ARSENIC

I. — PRODUITS ETUDIÉS ANTÉRIEUREMENT

A L'EXAMEN DE L'ACETYLARSAN

D'après Mathieu, les premières recherches sur l'élimination des arsenicaux minéraux furent faites par Flaudin et Danger, Devergie, Orfila, MacLagan Taylor.

Ces auteurs donnaient des chiffres allant de 15 à 20 jours pour la durée de l'élimination et indiquaient la bile et les urines comme voies.

Almkvist et Welander (1900) trouvèrent que la durée de l'élimination arsenicale dans les urines était augmentée par un traitement à injections répétées.

Nous avons vu (p. 40) comment Cloetta explique l'augmentation progressive de l'arsenic dans les fèces dans les cas d'ingestions répétées ; l'arsenic arrive par une immunité locale de l'intestin à ne plus être résorbé.

Bloemendahl (1908) a trouvé dans les urines de l'homme 50 % de l'arsenic introduit dans l'organisme par injections d'As $^{2}O^3$.

L'élimination de l'arsenic par les appendices de la peau a été démontrée par Delens et l'Hôte (1880), qui ont trouvé 1 mmgr. 1 d'As dans les cheveux d'une femme de 17 ans morte cinq jours après absorption de vert de Schweinfurth ; par Schiff (1898) chez le chien ; par Abel et Buttenberg (1890), par Scholz (1889), par Kneckt et Dearden (1901) qui en ont retrouvé jusqu'à 3 et même 10 pour 100.000 dans les cheveux ; par Heffter (1901) sur des personnes intoxiquées de longue date, ainsi que chez le chien ; par Bayet et Slosse (1919) dans les intoxications houillères arsenicales.

Gautier a mis l'As en évidence dans le sang menstruel comme voie d'élimination.

En résumé, l'As apparaît dans les urines très rapidement après l'absorption d'arsenicaux minéraux et les chiffres de l'élimination urinaire chez l'homme varient selon les auteurs de 15 à 63,6 %.

Composés Organiques

Lockemann et Pauche (1908), après injections sous-cutanées d'atoxyl, trouvent une élimination très forte et très rapide au cours des premières heures, puis faible ensuite pendant un temps d'autant plus long qu'on répète les injections.

Igersheimer et Rothmann (1909) ont noté une élimina-

tion de 50 à 69 % de l'atoxyl au bout de cinq à six heures, chez le chien et le lapin.

Fischer et Hoppe (1909) ont trouvé, dans les urines, après injection sous-cutanée de salvarsan en solution alcaline, une élimination de 56,2 % de l'arsenic injecté, en 10 jours. Garnier a critiqué le procédé de dosage utilisé par ces auteurs (dosage sous forme d'arséniate ammoniaco-magnésien) susceptible de donner des chiffres deux fois supérieurs à la valeur réelle de l'As présent.

J. Ch. Bongrand (1911) a noté, après injection intraveineuse de 606 insoluble, une décharge urinaire d'As nette du troisième au sixième jour, l'élimination durait ensuite pendant trois semaines. Injectant un corps soluble, il a trouvé l'As dans les urines immédiatement. Après une injection intraveineuse de 606, il a noté jusqu'à 1 cgr. d'As dans des vomissements, survenus cinq à huit heures après l'injection ; l'As était absent dans l'urine des deux premières heures.

A. Bornstein (1911), après injection de 0 gr. 5 de salvarsan, a trouvé à l'appareil de Marsh, dans les urines quotidiennes de gros anneaux pendant les deux premières semaines, de faibles anneaux pour la troisième semaine et jamais de traces pour la cinquième semaine.

Frankel-Heiden et Navassart (1911 et 1913) ont cherché l'As dans les urines et dans les fèces avec l'appareil de Marsh. Ils ont trouvé une élimination beaucoup plus rapide pour les injections intra-veineuses que pour les injections parenchymateuses. La quantité de l'As des selles était sensiblement supérieure pour une même journée à la quantité de l'As urinaire.

Frankel-Heiden et Navassart ont également décelé l'As

dans les cheveux de sujets traités par des injections intramusculaires de salvarsan, ainsi que dans le poil de chiens soumis au salvarsan.

K. Heuser (1911), ainsi que Fischer et Zernick (1911), ont observé des durées d'élimination urinaire très longues surtout après injections intra-musculaires (six à neuf mois).

Bourget (1912) trouve de l'As en grande quantité dans les fèces un heure après l'injection, alors que dans l'urine l'As n'apparaît que vers la deuxième heure. Il y a toujours moins d'As dans les urines que dans les fèces par lesquelles il a noté, en un cas, une élimination de 63 %.

Ullmann (1913) a mis en évidence de fortes proportions d'As dans le tractus intestinal, après injection de salvarsan ce qui rend vraisemblable l'élimination par la paroi intestinale. Pour l'As urinaire, il a trouvé que, pour l'injection parenchymateuse, les valeurs croissent pendant les trois à cinq premiers jours puis redescendent lentement et deviennent impondérables au bout de cinq à neuf jours ; pour l'injection intraveineuse l'excrétion est maximum dès le premier jour puis diminue ensuite rapidement pour devenir impondérable du cinquième au septième jour.

Duret (1918) a étudié l'élimination du novarsenobenzol, injecté par voie veineuse ; pour l'émission urinaire de la première journée, il a trouvé :

Avec des doses de 0 gr. 30 environ 4 mgr. As, soit 6,66 % As injecté					
—	0 gr. 60	—	7 mgr. As,	—	5,83 % —
—	0 gr. 75	—	8 mgr. As,	—	5,33 % —
—	0 gr. 90	—	10 mgr. As,	—	5,55 % —

l'excrétion diminue ensuite et en 28 jours de traitement, il retrouve 20 % de l'As injecté dans les urines.

Englesson (1920) a retrouvé dans les urines 26 % de l'As injecté en sifersalvarsan.

Pomaret et M. Bloch (1920) ont étudié l'élimination de l'arsénobenzol. Un chien a reçu 0 gr. 30 d'arsénobenzol par la saphène ; ils ont trouvé dans 5 cc. de bile, recueillis en une heure avec une canule dans le cholédoque, des quantités d'As correspondant à plus d'un cgr. de novarsénobenzol ; 15 cc. d'urine, récoltés en fin d'expérience, ne contenaient que des fractions de mmgr. d'As. Ils ont conclu à la prépondérance de la voie biliaire pour l'élimination.

Voegtlin et J. W. Thompson (1921) ont rapproché la vitesse d'élimination des arsenicaux chez le rat, de leur toxicité et de leur pouvoir parasiticide.

Ils trouvent qu'une très grande variation existe entre plusieurs sujets dans le rythme de l'élimination de l'As après une injection intraveineuse d'arsénical. Cette variation est considérée comme le principal facteur de la toxicité et de l'action parasiticide. Les différents arsenicaux sont éliminés de l'organisme à des vitesses différentes, les composés minéraux à arsenic trivalent sont les plus lentement éliminés, ensuite les arsénobenzènes, puis les arsenicaux à arsenic pentavalent qui sont les plus rapidement éliminés.

Le rapport entre l'élimination urinaire et l'élimination par les fèces est sujet à de grandes variations.

Un important rapport existe entre la vitesse d'élimination d'une part et la toxicité et le pouvoir parasiticide d'autre part. Ce rapport paraît dépendre des propriétés physiques qui déterminent les vitesses de diffusion, de fixation et d'élimination de l'As et modifient ainsi la toxicité et le pouvoir parasiticide.

Autenrieth et Taege (1922) après injection de 30 à 60 cgr. de néosalvarsan ou de salvarsan sodique en ont décelé colométriquement un maximum de 5 à 6 % dans les urines. La plus grande partie passe pendant les cinq premières heures ; après la sixième heure on ne trouve plus de salvarsan décelable colorimétriquement. L'As en nature s'élimine plus lentement et on peut en trouver dans le sang de sujets morts trois mois après l'injection.

Weiss et Raiziss (1922) ont injecté 0 gr. 60 d'arsphénamine. Dans les trois premiers jours, ils en ont retrouvé 3 à 8,8 % dans les urines et en quatorze jours 4,9 à 13,5 %.

Underhill et Davis (1922) ont fait des injections répétées d'arsphenamine et de neoarsphenamine. La quantité d'arsenic est allée en augmentant dans les urines et dans les fèces. Ils admettent que l'As est retenu dans le corps jusqu'à ce que les tissus soient saturés, à ce moment, après la quatrième injection environ, on peut employer des doses plus petites.

Mathieu (1923) a étudié l'élimination des arsénobenzènes. Cette élimination est lente ; en sept jours il trouve qu'il y a environ 12,745 % de l'As injecté qui sont éliminés par les urines et 32,3 % qui sont éliminés par les selles, soit au total environ 45 % de l'arsenic injecté. Pour 100 parties d'As éliminées, 28,3 passent par la voie urinaire, 71,6 par la voie intestinale. Le foie paraît jouer le rôle de beaucoup le plus actif dans l'élimination par les fèces ; cependant la muqueuse intestinale y prend une certaine part. En cas d'insuffisance de l'excrétion de l'As par le foie, le rein paraît jouer un rôle vicariant et suppléer le premier de ces deux organes.

Fordyce, I. Rosen et C.-N. Myers (1923) ont étudié 20

à 22 cas de syphilis, avec éruption desquamante, après traitement arsenical. Ils ont trouvé dans les squames de l'arsenic en quantités variant de 0 mgr. 123 à 315 mgr. 9 pour 100 gr. de prise.

En 1924 ils ont recherché l'As dans le lait humain après injections intraveineuses d'arsphénamine. Ils ont trouvé dans le lait des mères des quantités dont les moyennes en jours successifs pour 100 gr. de matière sèche sont :

Premier jour	1 mgr. 25
Deuxième jour	1 mgr. 16
Troisième jour	0 mgr. 70
Quatrième jour	0 mgr. 98
Cinquième jour	1 mgr. 31

Ils ajoutent que la présence de l'As dans le lait est plus constante que dans le sang ou les urines ; on en trouve toujours des quantités considérables après l'administration.

Del Baéré (1924) a constaté dans la bile et les fèces la présence de quantités d'As augmentant avec le nombre d'injections, d'accord avec le fait connu que la paroi intestinale devient de moins en moins perméable à l'As.

Young et Muehlberger (1924) ont constaté que, sur quatre sujets ayant reçu des injections intraveineuses de tryparsamide, trois en ont éliminé 88 à 95 % dans les 24 heures.

Voegtlin (1925) constate l'apparition de l'As dans les urines quelques heures après l'injection intraveineuse d'arsphénamine. L'excrétion maximum arrive le premier ou le deuxième jour après l'injection et de petites quan-

tités sont encore éliminées pendant un certain nombre de jours après. La plus grande partie de l'As est éliminée par les fèces ce qui s'explique par la grande quantité d'As dans la bile. Les animaux ayant une fistule biliaire éliminent peu d'As par les fèces. Il a été démontré que les arsenicaux organiques à arsenic pentavalent, contenant le groupe acide $\text{As O}^3\text{H}^2$, sont plus rapidement éliminés que les arsenobenzènes, dans lesquels l'arsenic est moins électronégatif. Il est à peu près sûr que l'optimum des propriétés chimiothérapeutiques est déterminé par l'optimum des propriétés physico-chimiques.

En résumé une grande partie de l'As des arsénobenzènes s'élimine par les fèces. Cette élimination paraît plus tardive que l'élimination urinaire. La bile et peut-être la muqueuse intestinale semblent concourir à cette élimination.

II. — ACETYLARSAN. — ELIMINATION URINAIRE ET FCALE CHEZ L'ANIMAL

(Recherches de MM. SARVONAT et THÉVENON)

MM. Sarvonat et Thévenon, au laboratoire de pharmacodynamie des Usines du Rhône, se sont occupés de l'élimination de l'acétylarsan (recherches inédites). Ils ont opéré en détruisant la matière organique par fusion alcaline en présence de bicarbonate de soude au four à moufle et dosant l'As par la méthode de Gutzeit modifiée (Journal of the Society of Chemical Industry 1907 XXVI p. 1115).

Ils ont étudié l'élimination après injection parenchymateuse, injection intra-veineuse et ingestion d'acétylarsan et de rhodarsan. Toutes les expériences ont été faites sur le même chien. Cet animal était nourri avec une grande quantité de soupe très claire. Ce qui explique en partie la polyurie que l'on remarque sur les tableaux.

Nous avons consigné dans les tableaux (3, 4 et 5) les résultats qu'ils ont bien voulu nous communiquer et grâce auxquels nous avons construit les graphiques (III, IV et V) montrant l'élimination comparée de l'As dans les urines et dans les fèces pour l'acétylarsan et pour le rhodarsan.

ÉLIMINATION DE L'AS APRÈS INJECTION PARENCHYMEUSE

TABLEAU 3

Chien 8 kilogs, reçoit 0 gr. 0,008 d'As par kilog, par voie
parenchymateuse, soit 0 gr. 064 d'As en

TEMPS	ACÉTYLARSAN				RHODARSAN			
	URINES		FÈCES		URINES		FÈCES	
	Volume en cmc	As en mmg	Poids en grammes	As en mmg	Volume en ccm	As en mmg	Poids en grammes	As en mmg
4 h.	220	36	10	0	Néant		30	0
8 h.	350	14	12	traces				
24 h.	700	0 7	100	0 4	450	1 35	55	4 95
32 h.	600	0 6						
2 j.	700	0 3			600	0 24	12	0 84
3 j.					1 450	0 575	40	3 6
4 j.					1 850	0 92	18	2 5
5 j.					1 800	0 72	50	5
6 j.					1 450	0 69	140	11 3
7 j.					1 950	11 7	205	12 3
8 j.					1 450	0 43	160	0 96
9 j.					1 000	0 2	146	0
10 j.					X	0 3		
As urinaire 51 mmg 6		As des fèces 0 mmg 4		As urinaire 17 mmg 12		As des fèces 41 mmg 45		
Au total 52 mmg ou 81 12 % de l'As injecté 80 5 % (urines) 0 62 % (fèces)				Au total 58 mmg 57 ou 91 36 % de l'As injecté 26 70 % (urines) 64 66 % (fèces)				

ÉLIMINATION DE L'AS APRÈS INJECTION INTRAVEINEUSE

TABLEAU 4

Chien 8 kilogs, reçoit 0 gr. 008 d'As par kilog, par voie intraveineuse, soit 0 gr. 064 d'As en

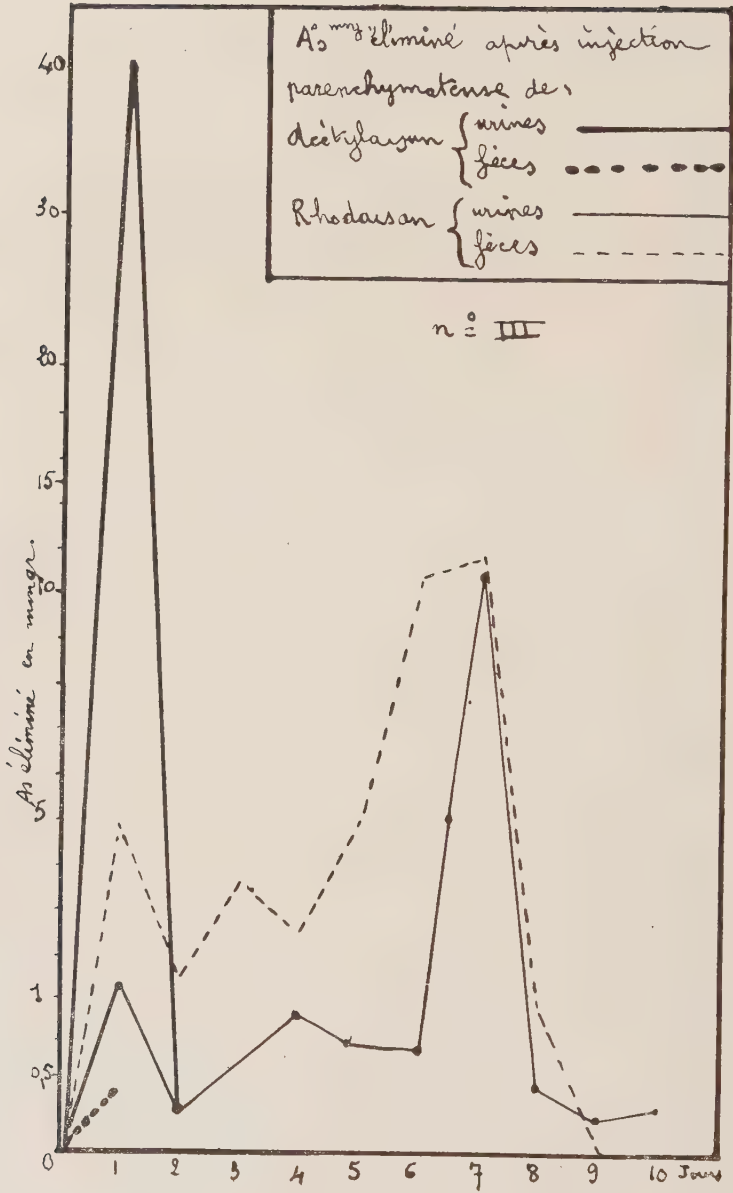
TEMPS	ACÉTYLARSAN				RHODARSAN			
	URINES		FÈCES		URINES		FÈCES	
	Volume en cmc	As en mmg	Poids en grammes	As en mmg	Volume en cmc	As en mmg	Poids en grammes	As en mmg
4 h.	990	39	Néant		Néant		Néant	
8 h.					750	0 5	Néant	
24 h.	600	4 5	25	3	1.850	1 3	118	0 72
2 j.	1.050	0 5	145	4 6	2.100	2 1	80	20
3 j.	1.300	0 3	100	2 5	X	0 1	47	9 4
4 j.	X	0 5	75	1 5	X	0 1	32	4 8
5 j.	X	0 2	68	0 7	2.300	0 1	145	2 9
6 j.	2.900	0	42	1 6	2.250	0 1	65	3 9
7 j.					1.850	1 8	100	2
8 j.					2.000	1 4	70	2 8
9 j.					2.200	1 6	96	5 7
As urinaire 45 mmg		As des fèces 13 mmg 9		As urinaire 9 mmg 1		As des fèces 52 mmg 2		
Au total 58 mmg 6 ou 91 88 % de l'As injecté 70 20 % (urines) 21 68 % (fèces)				Au total 61 mmg 3 ou 95 63 % de l'As injecté 14 2 % (urines) 81 43 % (fèces)				

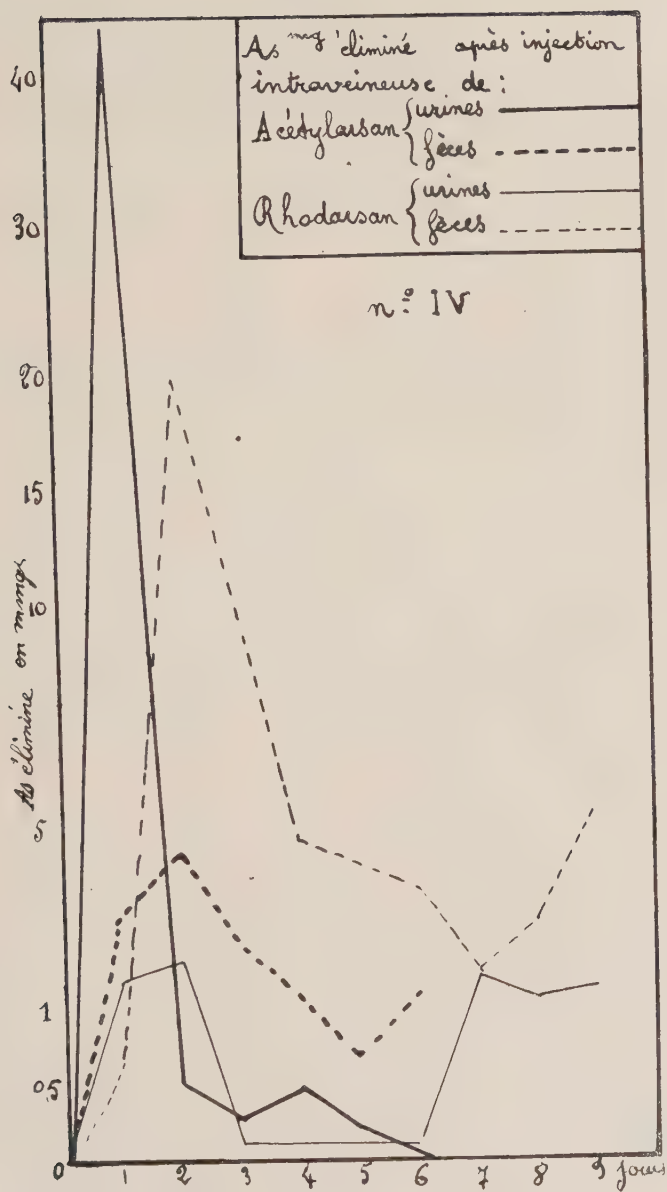
ÉLIMINATION DE L'AS APRÈS INGESTION

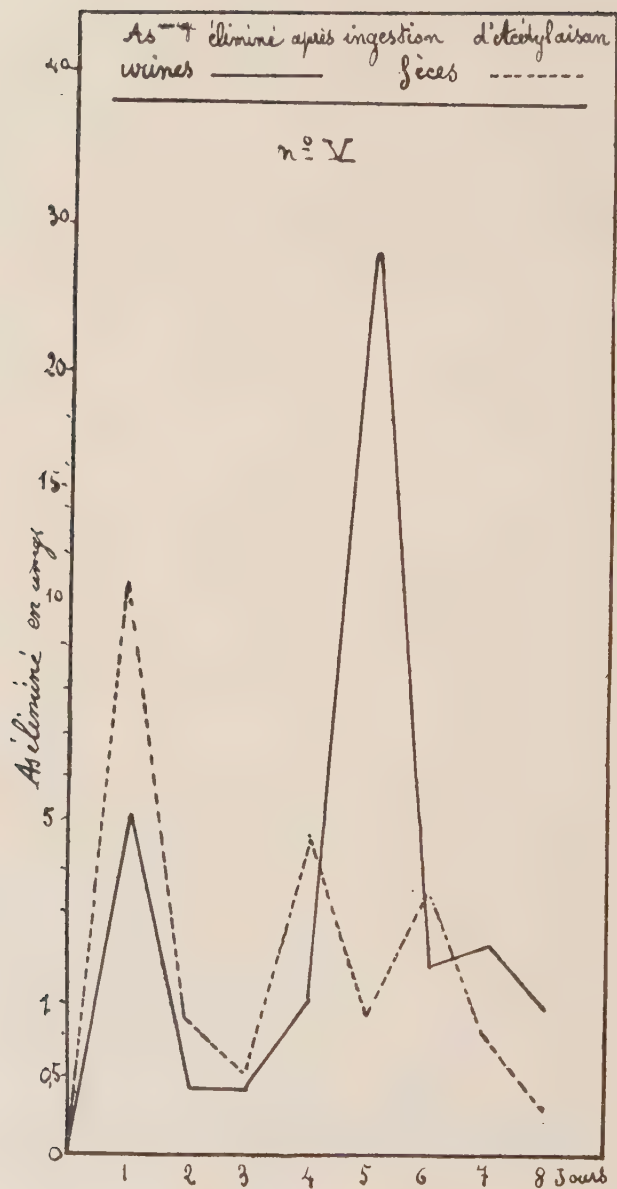
TABLEAU 5

Chien 8 kilogs, reçoit 0 gr. 008 d'As en ingestion, soit 0 gr. 064 d'As en

TEMPS	ACÉTYLARSAN			
	URINES		FÈCES	
	Volume en cmc	As en mmg	Poids en gr.	As en mmg
6 heures	750	1 5	58	0
10 heures	400	1 6	40	7 2
24 heures	850	2 1	25	4
2 jours	750	0 47	30	0 9
3 jours	750	0 45	26 5	0 53
4 jours	1.850	1 1	135	4 86
5 jours	2.300	28	90	0 9
6 jours	1.950	1 95	115	3 4
7 jours	1.175	2 3	80	0 8
8 jours	2.000	0 9	15	0 3
	As urinaire 40 mmg 37 / As des fèces 22 mmg 89			
	Au total 63 mmg 26 ou 98 68 % de l'As ingéré 62 97 % (urines) 35 71 % (fèces)			







On peut conclure de ces travaux que l'élimination de l'acétylarsan se fait presque uniquement par les urines, elle se fait presque toute entière dans le premier jour ; l'élimination par les fèces est faible. Dans le cas d'ingestion d'acétylarsan, l'élimination se prolonge sur une durée plus considérable, le maximum n'est atteint que le cinquième jour.

D'après les résultats et les courbes on peut voir la profonde différence entre les deux corps : l'acétylarsan s'élimine rapidement, surtout par les urines, après les deux sortes d'injections, le rhodarsan au contraire s'élimine, surtout par les fèces, très lentement injecté par la voie parenchymateuse et un peu plus vite injecté par la voie intraveineuse.

Il s'ensuit que le rhodarsan n'exercera son action que par la voie brutale intraveineuse alors que l'acétylarsan donnera d'aussi bons résultats par la voie parenchymateuse.

III. — ACETYLARSAN. — ELIMINATION URINAIRE CHEZ L'HOMME

(Recherches de MM. SARVONAT et THÉVENON)

M. le docteur Guinard, directeur du sanatorium de Bligny, ayant fait recueillir des urines de malades en traitement par l'acétylarsan, MM. Sarvonat et Thévenon (recherches inédites) y ont dosé l'As par fusion alcaline avec CO^3NaH au four à moufle et méthode de Gutzeit modifiée (Journal of the Society of Chemical Industry 1907 XXVI p. 115). Ils nous ont fort obligeamment communiqué les résultats et les graphiques trouvés.

Les malades recevaient en injections parenchymateuses 1 cc. de solution d'acétylarsan soit 0 gr. 05 d'arsenic.

ACÉTYLARSAN — ÉLIMINATION URINAIRE

(Malades du Docteur GUINARD. — Recherches de MM. SARVONAT et THÉVENON)

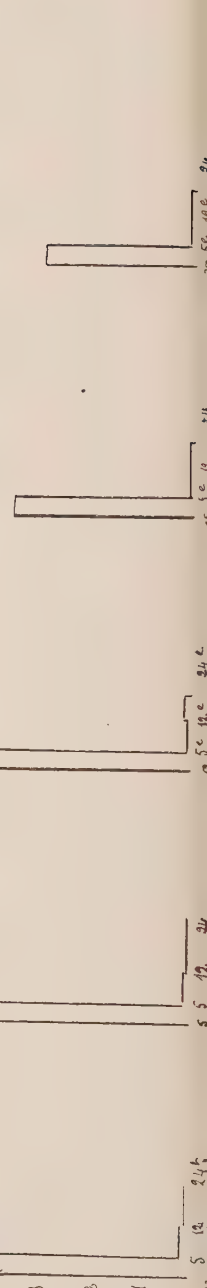
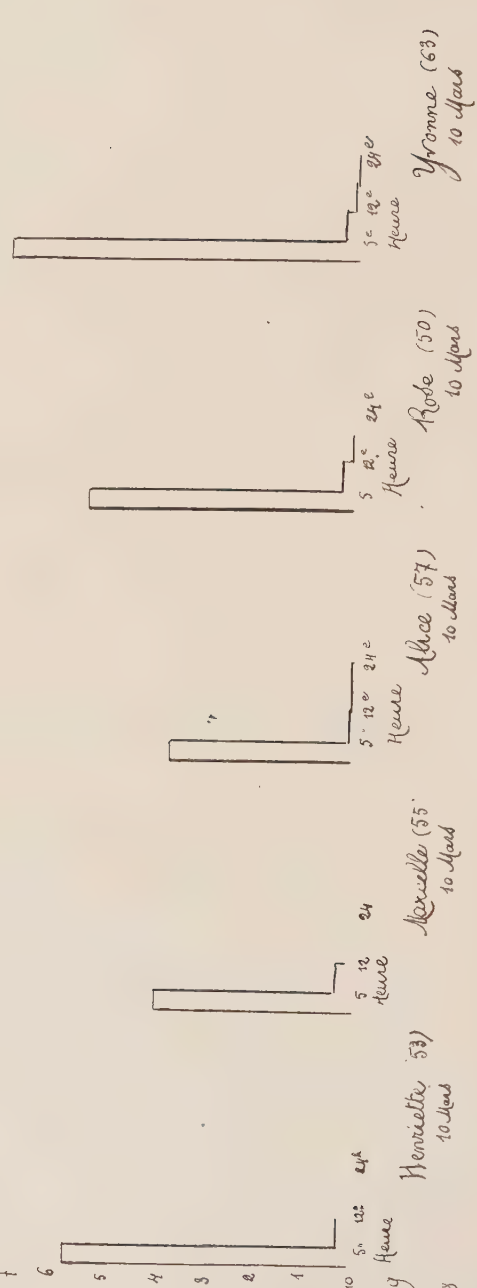
RÉSULTATS OBTENUS APRÈS INJECTION UNIQUE

NOM	DATE		5 ^e h.	11 ^e	22 ^e	35 ^e	As retrouvé	% de l'As injecté
<i>Berthe</i>	2/3	Volume.	345 cc.	270	220	145		
		As. %.	8 5	0 8	0 85	0 25		
		As. total.	29	2 1	1 8	0 36	33 36	66 6
		As. heure.	5 8	0 35	0 161	0 027		
<i>Hélène</i>	2/3	Volume.	340	365	240	700		
		As. %.	5 5	0 25	0 15	0 05		
		As. total.	18 7	0 91	0 36	0 35	20 32	40 6
		As. heure.	3 3	0 15	0 033	0 026		
<i>Georgette</i> . .	2/3	Volume.	360	210	540	700		
		As. %.	7 5	1 1	0 1	0		
		As. total.	27	2 3	0 54	0	29 84	69 6
		As. heure.	5 4	0 38	0 04	0		
<i>Gilberte</i> . . .	2/3	Volume.	180	180	120	410		
		As. %.	20	1	0 4	0		
		As. total.	36	2	0 48	0	30 48	76 9
		As. heure.	7 2	0 33	0 04	0		
<i>Rose</i>	10/3	Volume.	60	60	260	360		
		As. %.	3	0 5	0 25	0		
		As. total.	18	0 3	0 6	0	18 9	37 8
		As. heure.	3 6	0 05	0 054	0		
<i>Marcelle</i> . .	10/3	Volume.	550	165	220	820		
		As. %.	6	0 25	0 2	0 2		
		As. total.	21	0 4	0 44	1 6	23 44	46 8
		As. heure.	4 2	0 06	0 040	0 12		
<i>Marcelle</i> . .	2/3	Volume.	140	250	240	760		
		As. %.	16	1 3	0 35	0 02		
		As. total.	22	3 2	0 84	0 15	26 19	52 3
		As. heure.	4 4	0 54	0 074	0 011		

DATE		1/2 h.	5 ^e	11 ^e	22 ^e	35 ^e	46 ^e	48 ^e	As retrouvé	% de l'As injecté
<i>Henriette</i>										
10/3	Volume.		170 ^{cc} .	180	120	345				
	As. %.		13	0 4	0 8	0 1				
	As. total.		72	0 72	0 96	0 34			24 02	48
	As. heure.		4 4	0 12	0 08	0 02				
RÉSULTATS OBTENUS APRÈS INJECTIONS RÉPÉTÉES										
<i>Antoinette</i>										
16/2	As. %.	8	8		0 25	0 1	0 1	traces		
30/3	Volume.		240	200	270	635	375	30		
	As. %.		9	0 7	0 1	0 01	0 1	0 05		
	As. total.		21	1 4	0 27	0 06	0 45	0 01	23 19	46 3
	As. heure.		4 2	0 23	0 021	0 005	0 04	0 005		
1/4	Volume.		180	125	215	405	490	20		
	As. %.		0 45	0 3	0	0 2	0 15	0 1		
	As. total.		0 1	0 37	0	0 81	0 75	0 02	10 3	20 6
	As. heure.		1 6	0 060	0	0 062	0 066	0 01		
<i>Alice</i>										
10/3	Volume.		420	370	520	670				
	As. %.		8	0 15	0 35	0				
	As. total.		30	0 5	1 8	0			32 5	64 5
	As. heure.		6	0 085	0 16	0				
30/3	Volume.		160	280	305	200	510	10		
	As. %.		10	0 75	0 12	0 02	0 01	0 05		
	As. total.		16	2 1	0 36	0 04	0 05	0 005	18 55	37
	As. heure.		5 2	0 350	0 032	0 003	0 0045	0		

DATE		1/2 h.	5 ^e	11 ^e	22 ^e	35 ^e	46 ^e	48 ^e	As retrouvé	o/o del'As injecté
<i>Alice</i>										
1/4	Volume.		80	200	115	145	50	220		
	As. %.		1 75	0 5	0 3	0 05	0 01	0		
	As. total.		1 4	1	0 34	0 07	0 05	0	2 86	5 7
	As. heure.		0 28	0 460	0 039	0 005	0 004	0		
<i>Yvonne</i>										
30/3	Volume.		180	200	265	610	360	60		
	As. %.		9	0 6	0 4	0 01	0 075	0 25		
	As. total.		16.	1 2	8 2	0 06	0 27	0 07	25 80	51 6
	As. heure.		3 2	0 02	0 74	0 004	0 024	0 035		
1/4	Volume.		385	165	135	315	205	45		
	As. %.		3 25	0 2	0 55	0 15	0 1	0 02		
	As. total.		8 6	0 33	0 47	0 47	0 2	0 009	9 89	19 9
	As. heure.		1 7	0 055	0 043	0 03	0 017	0 0045		
<i>Rosette</i>										
30/3	Volume.		130	180	240	480	325	10		
	As. %.		10	1 1	0 2	0 05	0 01	0		
	As. total.		13	1 9	0 48	0 24	0 03	0	15 65	31 3
	As. heure.		2 6	0 31	0 043	0 018	0 0027	0		
1/4	Volume.		220	265	165	355	200	25		
	As. %.		0 9	0 2	0 1	0 12	0 02	0 05		
	As. total.		1 98	0 53	0 16	0 436	0 4	0 012	3 50	7
	As. heure.		0 39	0 08	0 0143	0 03	0 036	0 006		
3/4	Volume.		1 90							
	As. %.		4 5							
	As. total.		8 5							
	As. heure.		1 7							

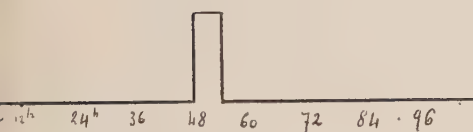
10
Hélène (47)
2 Mars
Marcelle (45)
2 Mars
Berthe (43)
2 Mars
8
7
6
5
4
3
2
1
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1



Agnes
Heure

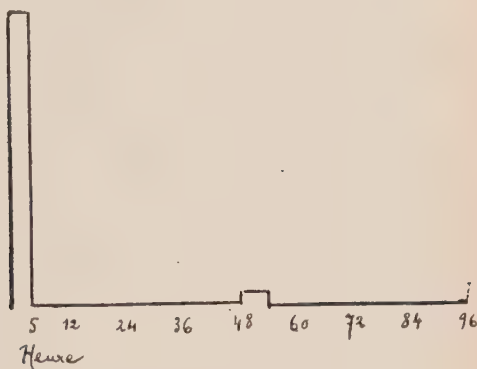
Antoinette

30 Mars 1 Avril



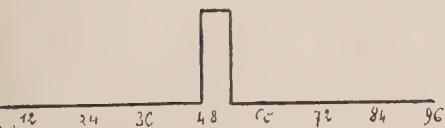
Alice

30 Mars 1 Avril



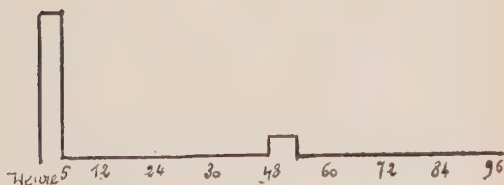
Yvonne

30 Mars 1 Avril



Rosette

(30 Mars 1 Avril)



On constate que, de même que chez l'animal, l'élimination urinaire chez l'homme est très rapide et se fait dans les cinq premières heures.

Il est intéressant de remarquer, que la dernière injection a toujours donné une élimination urinaire moins forte que la première ; on peut se demander s'il n'y aurait pas un balancement et si l'élimination par les fèces n'a pas augmenté. La question appelle de nouvelles recherches.

CONCLUSIONS

L'acétylarsan, paraoxymétaacétylaminophénylarsinate de diéthylamine, est un composé de l'arsenic pentavalent, dérivant de l'acide paraoxymétaacétylaminophénylarsinique, combiné à une base organique destinée à faciliter sa solubilisation.

Nous avons étudié, par une technique de dosage de l'arsenic mise au point et vérifiée, sa destinée dans l'organisme.

D'après nos recherches personnelles,

l'acétylarsan se caractérise, par rapport aux arsénobenzènes, par la faiblesse de sa fixation, dans le sang d'abord, dans l'organisme ensuite.

Pour l'acétylarsan, injecté par voie parenchymateuse chez le chien, on retrouve :

dans le sang :

après une heure	8,34 %	de l'As injecté
après 24 heures	0,077 %	—
après une semaine	0,068 %	—

dans les reins :

après une heure	27,105 %	—
après 24 heures	0,49 %	—
après une semaine	0,0085 %	—

dans le foie :

après une heure	0,75 %	—
après 24 heures	0,29 %	—
après une semaine	0,046 %	—

dans le cerveau :

après une heure	0,017 %	—
après 24 heures	0,052 %	—
après une semaine	0,008 %	—

dans les muscles :

après une heure	2,922 %	—
après 24 heures	0,778 %	—
après une semaine	0,297 %	—

Pour le novarsenobenzène (rhodarsan) la fixation est plus forte et plus persistante. Toujours chez le chien, après injection parenchymateuse, nous avons retrouvé au bout d'une semaine :

dans le sang	0,625 % de l'As injecté	
dans les reins	0,125 %	—
dans le foie	1,219 %	—
dans le cerveau	0,004 %	—
dans les muscles	1,6 %	—

L'hépatotropisme est donc à peu près nul pour l'acétylarsan ; par contre le neurotropisme paraît un peu plus prononcé que pour le novarsenobenzène.

D'après les recherches, encore inédites, que MM. Sarvonat et Thévenon nous ont communiquées :

Chez l'animal, après injection, soit par voie parenchymateuse, soit par voie intraveineuse, l'élimination se fait pour l'acétylarsan en quelques heures, surtout par les urines, et pour le novarsenobenzène (rhodarsan) en quelques jours, surtout par les fèces.

Chez l'homme, après injection parenchymateuse d'acétylarsan, l'élimination est presque totale en six heures par les urines.

Nous n'avons donc pas constaté, dans nos conditions expérimentales, de tendance de l'acétylarsan à s'accumuler dans l'organisme.

VU :

Le Président de thèse,
Albert MOREL.

VU :

Le Doyen de la Faculté,
Jean LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 16 juin 1925.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
J. CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ABELIN. — Uber eine neue Methode das Salvarsan nachzuweisen. *Apoth. Zeit*, 1911, p. 387 ;
— (Méthode d') *Journal de Pharm. et de Chimie*, 1911, 4^{er} août, p. 116.
- 1 bis ACH D'HAENENS. — Localisation de l'arsenic après injections intraveineuses. — *Arch. Int. de Pharm. et Thérap.*, 1923, XXX, p. 291.
- 2 ALMKVIST u. WELANDER. — Uber die Behandlung der Psoriasis mit. intravenösen Arseninjektionen *Nordiskt Medicinskt arkiv.*, 1900, Bd 33, N° 21, p. 1.
- 3 AUTENRIETH u. TAEGE. — Elimination et dosage du Salvarsan dans les urines. *Munch. Med. Wochenschrift*, 1922, t. 69, p. 1479.
- 4 AZEMAR. — Etude clin. et physiol. comp. sur l'administration et l'absorption rectale du 914. *Ann. de dermat. et syphilis*, 1918, p. 1452.
- 5 BANG. — Urinens fysiologiska arshenkhalt. *Svenska As-kommissionens betänkande*, 1919, Bil. II, Lund.
- 6 BARBAT (H). — Perméabilité des méninges à l'As dans la P. G. et le tabes. *Journ. of the Am. Med. Assoc.*, vol. 70, n° 3, 19 janvier 1918, p. 147.
- 7 BARTHE. — *Toxicologie chimique*. Paris 1918.
- 8 BERTRAND (G.) — Sur la recherche de très petites quantités d'As. *Bull. de la Soc. Chimiq. de Paris*, 1902, p. 85.
— Sur la recherche et sur l'existence de l'As dans l'organisme. *Bull. Soc. Chim.*, 1902, 27, 852.

- 8 BERTRAND. (G.). — Nouvelles recherches sur l'As dans l'organisme. *Ann. Inst. Pasteur*, 1903, 47, 4.
— Emploi de la bombe calorimétrique pour démontrer la présence de l'As dans l'organisme. *C. R.*, 1903, 137, 266.
- 9 BILLETER et MARFURT. — Teneur normale en arsenic du corps humain. *Helvetica chimica acta*, 1923, VI 780.
- 10 BIRD. — Recherche de l'Arsenic. *Pharm. Journ.*, 1904, p. 424.
- 11 BLOEMENDAHL. — As im tierischen Organism. *Archiv. der Pharm.*, 1908, Bd 46, p. 599.
- 12 BLUMENTHAL (F) u. HERSCHMANN (Fr.). — Atoxyl u. Anilinvergiftung. *Bioch. Zeitschr.* N° 10, p. 240.
- 13 BONGRAND (J.-Charles). — L'élimination de l'As dans le traitement par les organo-arsenicaux. *Bulletin des Sc. Pharmacol.*, mai 1911, N° 3.
- 14 BORNSTEIN (A). — Über das Schicksal des Salvarsan im Körper. *Deutsche Med. Wochenschr.*, 1911, N° 4, p. 112.
- 15 BOUCHE. — Du traitement de la syphilis par l'acétylarsan. *Thèse Médecine, Lyon*, juin 1923.
- 16 BOURGET. — Elimination des sels arsenicaux introduits dans le sang. *Soc. Vaudoise de Médecine*, nov. 1912.
- 17 BRAHME (Léonard). — As in Blut und Cerebrospinal-flussigkeit. *Acta medica Scandinavia suppl.*, 1923, t. V, p. 240.
- 18 BRUHNS (C.) u. DITTRICH (H.). — Dans quelle mesure l'As pénètre-t-il dans le liquide cérébrospinal et le cerveau après injection intraveineuse de salvarsan. *Deutsch. Med. Wochschr.* 1923, p. 1082. Charlottenburg.
- 19 BULMER. — Recherches expérimentales sur la distribution et l'élimination des composés organiques de l'As après injections intraveineuses. *Journal of Pharm. and Exp. Therapeut.*, 16 avril 1923. *Am. J. Med. Sci.*, 165, p. 47, 1923.

- 20 CLOETTA. — Uber As Wirkung u. Angewöhnung. 1911, *Correspondenzblatt f. Schweiz Artze*.
- 21 CORNWAL and MYERS. — *American Journal syph.*, 1923, VI, p. 287.
- 22 CRIBIER. — Sur la recherche de l'As disséminé dans les médicaments chimiques. *Thèse Pharmacie, Paris, 1924*.
- 23 DEL BAERÉ. — Elimination de l'As après néosalvarsan. *Société de méd. int. et de pédiatrie de Vienne, 20 mars 1924. Analyse Klinische Wochenschrift, 13 mai 1924, p. 90*.
- 24 DURET (Paul). — Rech. et dosage rapide de l'As dans les urines. *Soc. de Biol, 20 juillet 1918*.
- 25 EHRLICH u. BERTHEIM. — *Berichte d. Deutschen Chemischen Gesellschaft, 20 juillet 1907*.
- 26 ENGLESSON. — Uber die Bestimmung kleinster Asmengen im Harn Blut, u. and. Körperflüssigkeit nebst der As bilanz bei Silbersalvarsan behandlung. *Hoppe-Seylers Zeitschr, f. phys. Chemie, 1920, Bd III, p. 20*.
- 27 FISCHER u. HOPPE. — Das Verhalten organischen As präparate im mēnschlich. Körper *Munch. Med. Wochenschr.*, N° 29, p. 1459, année 1909.
- 28 FISCHER u. ZERNICK. — (Clin Buschke) *Munch. Med. Wochenschr, 1911, N° 19*. — Weitere Beitrage sur Neurotropie u. Depotswirkung des Salvarsans. *Berlin klin Wochenschr.*, 21 août 1911, N° 34, p. 1555.
- 29 FONZES-DIACON. — *Précis de toxicologie, Paris, 1919*.
- 30 FORDYCE (J.-A.) Isadore ROSEN and C.-N. MYERS. — Etudes quantitatives sur la syphilis d'un point de vue clinique et biologique. § II *Arch. Intern. Méd.* 1923, t. 31, p. 739 ; § III à XIV *Am. J. Syphilis*, 1923, t. 7, p. 209, p. 225, p. 444, p. 513, p. 528 ; 1924, t. 8, p. 34, p. 67, p. 193, p. 214, p. 297, p. 377.

- 31 FOURNEAU. — *Conférence à la Faculté de Pharmacie de Paris (Société Chimique de France), 11 décembre 1924.*
- 31 bis FOURNEAU, NAVARRO-MARTIN et M. et M^{me} TRÉFOUEL. — Les dérivés de l'acide phénylarsinique (arsenic pentavalent) dans le traitement des trypanosomiasés et des spirilloses expérimentales. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, n° 6, juin 1923, p. 551.
- 32 FRANKEL-HEIDEN et NAVASSART. — Über die Elimination des Salvarsans aus dem menschlichen Körper. — *Berlin, klin. Wochenschr.*, 1911, N° 30, p. 1367.
- 33 FLUCKIGER. — Action de l'Hydrogène arsénié sur l'azotate d'argent. *Arch. Pharm.* 3-27-1.
- 34 GARNIER. — Expériences sur la recherche toxicologique de l'arsenic. *Thèse Médecine, Nancy*, 1880.
- 35 GASCARD. — *Journal de Pharm. et de Chimie*. 1^{er} avril 1913, p. 329.
- 36 GAUTIER. (A.). — Sur la recherche et le dosage de l'arsenic. *Bull. Soc. Chim.* 1875-24-250.
— Sur une nouvelle méthode de recherche et de dosage des traces les plus faibles d'arsenic. *C. R.*, 1903-137-158.
— Arsenic dans les eaux de mer, le sel marin, les eaux minérales. Son dosage dans quelques réactifs usuels. *C. R.*, 1903, p. 137 et 232.
— Origines alimentaires de l'arsenic normal chez l'homme. *C. R.*, 1904.
— Localisation de l'arsenic normal dans quelques organes des animaux et des plantes, ses originees. *J. de Pharm. et de Chimie*, 1903, p. 66.
- 36 bis GOUGEROT. — Etat actuel de l'arsenothérapie (190 ou stovarsol). *Journal médical français*, mars 1923, p. 110.
- 37 GUTZEIT. — Action de l'hydrogène arsénié sur un papier au nitrate d'argent. *Pharm. Zeit, Brunzlaw*, 1879, p. 263.
- 38 HAUSMANN (W.). — Zur kenntniss der Arsengewöhnung. *Pflügers Archiv.*, 1906, Bd CXIII, p. 327-339.

- 39 HEFFTER. — Des Verhalten der Kakodylsäure im Organismus. *Archiv. für experiment. Pathol. u. Pharmacol.*, 1901, Bd 46, p. 230.
- 40 HEUSER. — Zur Neurotropie u. Depotwirkung des Salvarsans im Organismus. *Deutsche Med. Wochenschrift*, 1911, N° 39, p. 1793.
- 41 IGRSHEIMER u. ROTMANN. — Über das Verhalten des Atoxyls im Organismus. *Hoppe Seylers Zeitschr f. physiol. Chemie*. Bd 26, p. 256, année 1909.
- 42 JEANSELME, BONGRAND et CHEVALIER. — Note sur le rythme de l'élimination de l'As après injection intramusculaire ou sous-cutanée de produits organo-arsenicaux solubles. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. de Paris*. 1910, N° 34, p. 743.
- 43 KIRBY. — Appareil pour la recherche de l'arsenic par la méthode de Gutzeit. *Pharm. Journ.*, 1901, 12-80.
- 44 KNECKT and DEARDEN. — The élimination of As through the brain and its relation to As poisoning. *The Lancet*, 1901, p. 854.
- 45 KOHN-ABREST. — *Chimie Toxicologique Ogier et Kohn-Abrest*, T. I, p. 528.
- 46 KOHN-ABREST, SICARD et PARAF. — Elimination et fixation des novarsénicaux thérapeutiques. *C. R. Ac. des Sciences*, 31 janvier 1921.
- 47 KOLLS and YOUNG. — Méthode colorimétrique pour doser l'arsenobenzol dans le sang et les tissus. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital (Baltimore)*, tome 34, N° 387, mai 1923.
- Etudes quantitatives sur l'arsphenamine. II. Distribution et excréation après injection intraveineuse. *Bulletin the John Hopkins Hosp.*, t. 34, N°s 149 et 1181 (1923).

- 48 LEONARDON. — Dosage de l'As dans les eaux minérales. *Thèse Pharmacie, Paris 1924. Bulletin des sciences phar., avril 1924.*
- 49 LEULIER et FOUILLOUZE. — Dosage de l'arsenic et du soufre dans deux médicaments (novarsenobenzol et stovarsol). *Bulletin des sciences pharm., N° 3, mars 1925, p. 129.*
- 49 bis LEVADITI et NAVARRO-MARTIN. — Action préventive et curative dans la syphilis des dérivés acétylés de l'acide oxyaminophénylarsinique (sel de soude). *C. R. Ac. des Sciences, 27 mars 1922, p. 893.*
- 49 ter LEVY-BING et FEROND. — Sur l'élimination urinaire de certains composés arsenicaux. *Annales des maladies vénériennes, février 1923.*
- 50 LOCKEMAN. — Papier au sublimé. *Z. f. angew. chem. 1905, p. 429 et 491.*
- 51 LOCKEMAN u. PAUCKE. — Über den Nachweiss und den Gang der Ausscheidung des Atoxyls im Harm. *Deutsche Med. Wochenschrift, 1908, N° 34, p. 1460.*
- 52 MAC INTOSH and FILDES. — Fixation de l'As par le cerveau après injection intraveineuse de salvarsan. 12 nov. 1914. *Proc. Royal Soc. London, vol. 88, p. 320.*
- 53 MAGNIN (Georges). — *Journal de Pharm. et de Chimie, 1^{er} avril 1925, p. 333.*
- 54 MAHOUX. — Le traitement de la syphilis par l'acétylarsan. *Thèse Médecine, Toulouse, mai 1923.*
- 55 MATHIEU. — Recherches sur la fixation au niveau des tissus et sur l'élimination urinaire et fécale de l'arsenic cacodylique et benzolique. *Thèse Médecine, Nancy, 1923.*
- 56 MAYENÇON et BERGERET. — Recherche quantitative de l'arsenic dans les substances organiques et inorganiques. *C. R., 1874, 79, p. 118.*

- 57 MEHRTENS and MAC ARTHUR. — Therapy of neurosyphilis judged by As penetration of meninges. *Archiv. of neurol. a. psych.*, 1919, p. 369.
- 58 MOREL (A.) et MOURIQUAND. — Recherches expérimentales sur la mort attribuée au salvarsan. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 6 mars 1914.
- 59 MOREL (A.), MOURIQUAND et POLICARD. — Recherches expérimentales sur le tropisme du salvarsan à doses toxiques et thérapeutiques. *Associat. française pour l'avancement des sciences*, 3 août 1912.
- 60 MOUNEYRAT. — *Journal de Méd. int.*, 10 oct. 1910.
- 61 MYERS. — Détermination and distribution of As in certain body fluids after inj. of arsenobenzol, salvarsan and neosalvarsan. *Public health reports*, 1919, vol. 34, p. 881.
- 62 PARTHEIL et AMORT. — Action de l'hydrogène arsenié sur le bichlorure de mercure. *Arch. der Pharm.*, 1899-237-121.
- 63 PHARMACOPEE AMERICAINE.
- 64 PHARMACOPÉE BRITANNIQUE.
- 65 POMARET et M. BLOCH. — L'élimination des arsenobenzols. *La Médecine*, N° 2, nov. 1920, p. 123.
- 66 RIEBES (E.). — Über die Verarbeitung des Salvarsan u. Neosalvarsans im Organismus. *Archiv. für Dermat. u. Syphilis*, 1913, t. 118, p. 757.
- 67 SACHS. — La vérité sur les injections intrarachid. dans la syphilis nerveuse. *The journal of the American med. assoc.*, sept. 1917, p. 681.
- 68 SANGER. — Papier au sublimé. *American chem. Journ.*, 1891-13-431, 2 f. *an. chem.* 1899-38, p. 137 et 377.

- 69 SANGER and BLACK. — Dosage de l'arsenic par la méthode de Gutzeit. *Journ. of the soc. of chem. Ind.* 26, p. 1115. *Moniteur scientifique*, 1909, p. 112.
- 70 STEWART. — *Manuel of Physiology*, 8^e édition, p. 56.
- 71 STUMPKE u. SIEGFRIED. — Über das Verhalten des Salvarsans im Organismus. *Deutsche Med. Wochenschrift*, 1911, N^o 39, p. 1793.
- 72 ULLMANN (K.). — Über Ausscheidungswerte und Speichungsverhältnisse nach Einfuhr von Salvarsan in dem menschlich tierischen Organismus. *Archiv. für Dermat. u. Syphilol.*, 1913, t. 114, p. 511.
- 73 UNDERHILL and DAVIS. — The excretion of As after serial administration of arsphenamin and neoarsphenamin. *Arch. of Dermatology and Syphilology*, vol. 5, N^o 1, janvier 1922.
- *Arch. of dermat. and syphilol.* 5, 40 bis, p. 50. *New Haven Yale University*.
- 74 VOEGTLIN. — Pharmacologie de l'arsphenamine et des arsenicaux. *Physiological Reviews*, 1925, t. I, p. 63.
- 75 VOEGTLIN, SMYTH, Helen DYER and J. W THOMPSON. — Pénétration de l'As dans le liquide cérébro-spinal avec références particulières au traitement des infections à protozoaires du système nerveux central. *Public Health reports U. S. Public Health. service May*, 1923, p. 1003.
- 76 VOEGTLIN and J.-W. THOMPSON. — Etudes quantitatives en chimiothérapie. VI Vitesse d'excrétion des arsenicaux facteur gouvernant la toxicité et l'action parasiticide. *Journal of Pharm. and Exp. Therapeut*, 1923.
- 77 WECHSELNANN, LOCKEMANN et ULRICH. — Teneur en As du sang et de l'urine après injection de différents dérivés du salvarsan. *Arch. of dermatology*, 1923, t. 112, p. 163.

- 78 WEICHBRODT. — *Deutsche med. Wochenschrift*, 49, p. 1082.
- 79 WEISS and RAIZISS. — The élimination of As in the urine of syphilitic patients after intravenous injection of arsphenamin. *Archiv. of intern. Med.*, 1922, vol. 30, p. 85.
- 80 YOUNG and MUEHLBERGER. — The excretion of tryparsamide, 14 may 1924. *Journal of pharm. and exp. therapeut.* XXIII, p. 461.
-

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
AVANT-PROPOS	11
INTRODUCTION	13
I. — TECHNIQUES	22
1) Procédé de destruction des matières organiques..	22
2) Méthode de dosage de l'arsenic	27
II. — CONSIDÉRATIONS PRÉLIMINAIRES SUR LA SIGNIFICATION DE NOS DOSAGES :	
1) Question de l'arsenic normal	38
2) Choix de la voie d'introduction et son influence sur la résorption du médicament.....	40
III. — FIXATION DE L'ARSENIC DANS LES TISSUS.....	43
1) Etat actuel de la question.....	43
2) Recherches personnelles sur la fixation de l'acé- tylarsan dans les tissus	59
IV. — ELIMINATION DE L'ARSENIC	82
1) Produits étudiés antérieurement à l'examen de l'acétylarsan	82
2) Acétylarsan. Elimination urinaire et fécale chez l'animal (recherches de MM. Sarvonat et Théve- non)	90
3) Acétylarsan. Elimination urinaire chez l'homme (recherches de MM. Sarvonat et Thévenon)....	98
CONCLUSIONS	105
BIBLIOGRAPHIE	109

